(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-503437
(P2024-503437A)
(43)公表日　令和6年1月25日(2024.1.25)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C12N 15/09 (2006.01)		C12N	15/09	110	4B065
C12N 15/113 (2010.01)		C12N	15/113	Z	4C084
C12N 15/62 (2006.01)		C12N	15/62	Z	4C086
C12N 15/864 (2006.01)		C12N	15/864	100Z	4H045
C12N 15/13 (2006.01)		C12N	15/13		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全680頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-542569(P2023-542569)
(86)(22)出願日　令和4年1月11日(2022.1.11)
(85)翻訳文提出日　令和5年9月11日(2023.9.11)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/012054
(87)国際公開番号　WO2022/150790
(87)国際公開日　令和4年7月14日(2022.7.14)
(31)優先権主張番号　63/136,194
(32)優先日　令和3年1月11日(2021.1.11)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/176,180
(32)優先日　令和3年4月16日(2021.4.16)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/176,202
最終頁に続く

(71)出願人　515025398
ザ ブロード インスティテュート，インコーポレーテッド
ＴＨＥ ＢＲＯＡＤ ＩＮＳＴＩＴＵＴＥ，ＩＮＣ．
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２１４２、ケンブリッジ、メイン ストリート ４１５、ルーム ７００３
４１５ Ｍａｉｎ Ｓｔｒｅｅｔ，Ｒｏｏｍ ７００３，Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ，Ｍａｓｓａｃｈｕｓｅｔｔｓ ０２１４２ Ｕｎｉｔｅｄ Ｓｔａｔｅｓ ｏｆ Ａｍｅｒｉｃａ
(71)出願人　507044516
プレジデント アンド フェローズ オブ
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　プライム編集効率及び精度を向上させるためのプライム編集因子バリアント、構築物、及び方法

(57)【要約】
本開示は、標的部位のプライム編集を行いながらDNAミスマッチ修復経路を阻害することによって、改善された編集効率及び/又は低減されたインデル形成を有するプライム編集のための組成物及び方法を提供する。したがって、本開示は、プライム編集によって核酸分子を編集するための方法であって、核酸分子をプライム編集因子、pegRNA、及びDNAミスマッチ修復経路の阻害剤と接触させ、それによって編集効率を高め、及び/又はインデル形成を低下させて、標的部位に核酸分子に対する1つ以上の修飾をインストールすることを伴う、方法を提供する。本開示は更に、napDNAbpをコードする核酸配列、ポリメラーゼ、及びDNAミスマッチ修復経路の阻害剤を含むプライム編集によってDNA標的部位を編集するためのポリヌクレオチドを提供し、ここでnapDNAbp及びポリメラーゼは、編集効率の向上及び/又はインデル形成の低下を伴ってDNA標的部位に1つ以上の修飾をインストールするpegRNAの存在下で可能である。本開示は更に、本開示の組成物及びポリヌクレオチドを含むベクター、細胞及びキットを提供する。本開示はまた、

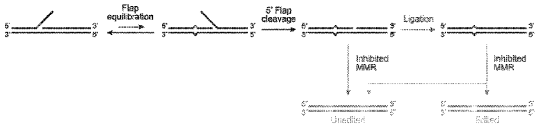


FIG. 9B

【特許請求の範囲】
【請求項１】
プライム編集によって核酸分子を編集するための方法であって、核酸分子を、プライム編集因子、pegRNA、及びDNAミスマッチ修復経路の阻害剤と接触させ、それによって標的部位に核酸分子に対する1つ以上の修飾をインストールすることを含む、
前記方法。
【請求項２】
二本鎖標的DNA配列を編集するための方法であって、二本鎖標的DNAを、(i)プライム編集因子、(ii)プライム編集ガイドRNA(pegRNA)、及び(iii)DNAミスマッチ修復経路の阻害剤と接触させることを含み、
プライム編集因子は、核酸プログラム可能DNA結合タンパク質(napDNAbp)及びDNAポリメラーゼを含み、
pegRNAは、スペーサ配列と、gRNAコアと、DNA合成鋳型及びプライマー結合部位(PBS)を含む伸長アームとを含み、
スペーサ配列は、二本鎖標的DNA配列の標的鎖と相補性の領域を含み、
gRNAコアは、napDNAbpと会合し、
DNA合成鋳型は、二本鎖標的DNA配列の非標的鎖と相補性の領域、及び、標的鎖二本鎖標的DNA配列と比較して1つ以上のヌクレオチド編集を含み、
プライマー結合部位は、二本鎖標的DNA配列の非標的鎖と相補性の領域を含み、
接触させることは、1つ以上のヌクレオチド編集を二本鎖標的DNAにインストールし、それによって二本鎖標的DNAを編集する、
前記方法。
【請求項３】
PBSが、標的DNA配列の非標的鎖のニック部位の上流の領域と相補性の領域を含み、ニック部位がnapDNAbpの特徴である、請求項2に記載の方法。
【請求項４】
方法が、核酸分子を第2鎖ニッキングgRNAと接触させることを更に含む、請求項1に記載の方法。
【請求項５】
プライム編集効率が、DNAミスマッチ修復経路の阻害剤の非存在下でのプライム編集因子及びpegRNAによるプライム編集効率と比較して、DNAミスマッチ修復経路の阻害剤の存在下において、少なくとも1.5倍、少なくとも2.0倍、少なくとも2.5倍、少なくとも3.0倍、少なくとも3.5倍、少なくとも4.0倍、少なくとも4.5倍、少なくとも5.0倍、少なくとも5.5倍、少なくとも6.0倍、少なくとも6.5倍、少なくとも7.0倍、少なくとも7.5倍、少なくとも8.0倍、少なくとも8.5倍、少なくとも9.0倍、少なくとも9.5倍、少なくとも10.0倍、少なくとも11倍、少なくとも12倍、少なくとも13倍、少なくとも14倍、少なくとも15倍、少なくとも16倍、少なくとも17倍、少なくとも18倍、少なくとも19倍、少なくとも20倍、少なくとも21倍、少なくとも22倍、少なくとも23倍、少なくとも24倍、少なくとも25倍、少なくとも26倍、少なくとも27倍、少なくとも28倍、少なくとも29倍、少なくとも30倍、少なくとも31倍、少なくとも32倍、少なくとも33倍、少なくとも34倍、少なくとも35倍、少なくとも36倍、少なくとも37倍、少なくとも38倍、少なくとも39倍、少なくとも40倍、少なくとも41倍、少なくとも42倍、少なくとも43倍、少なくとも44倍、少なくとも45倍、少なくとも46倍、少なくとも47倍、少なくとも48倍、少なくとも49倍、少なくとも50倍、少なくとも51倍、少なくとも52倍、少なくとも53倍、少なくとも54倍、少なくとも55倍、少なくとも56倍、少なくとも57倍、少なくとも58倍、少なくとも59倍、少なくとも60倍、少なくとも61倍、少なくとも62倍、少なくとも63倍、少なくとも64倍、少なくとも65倍、少なくとも66倍、少なくとも67倍、少なくとも68倍、少なくとも69倍、少なくとも70倍、少なくとも71倍、少なくとも72倍、少なくとも73倍、少なくとも74倍、又は少なくとも75倍増加される、請求項1に記載の方法。

【請求項６】
インデル形成の頻度が、ＤＮＡミスマッチ修復経路の阻害剤の非存在下でのプライム編集因子及びｐｅｇＲＮＡによるインデル形成の頻度と比較して、ＤＮＡミスマッチ修復経路の阻害剤の存在下において、少なくとも１.５倍、少なくとも２.０倍、少なくとも２.５倍、少なくとも３.０倍、少なくとも３.５倍、少なくとも４.０倍、少なくとも４.５倍、少なくとも５.０倍、少なくとも５.５倍、少なくとも６.０倍、少なくとも６.５倍、少なくとも７.０倍、少なくとも７.５倍、少なくとも８.０倍、少なくとも８.５倍、少なくとも９.０倍、少なくとも９.５倍、少なくとも１０.０倍、少なくとも１１倍、少なくとも１２倍、少なくとも１３倍、少なくとも１４倍、少なくとも１５倍、少なくとも１６倍、少なくとも１７倍、少なくとも１８倍、少なくとも１９倍、少なくとも２０倍、少なくとも２１倍、少なくとも２２倍、少なくとも２３倍、少なくとも２４倍、少なくとも２５倍、少なくとも２６倍、少なくとも２７倍、少なくとも２８倍、少なくとも２９倍、少なくとも３０倍、少なくとも３１倍、少なくとも３２倍、少なくとも３３倍、少なくとも３４倍、少なくとも３５倍、少なくとも３６倍、少なくとも３７倍、少なくとも３８倍、少なくとも３９倍、少なくとも４０倍、少なくとも４１倍、少なくとも４２倍、少なくとも４３倍、少なくとも４４倍、少なくとも４５倍、少なくとも４６倍、少なくとも４７倍、少なくとも４８倍、少なくとも４９倍、少なくとも５０倍、少なくとも５１倍、少なくとも５２倍、少なくとも５３倍、少なくとも５４倍、少なくとも５５倍、少なくとも５６倍、少なくとも５７倍、少なくとも５８倍、少なくとも５９倍、少なくとも６０倍、少なくとも６１倍、少なくとも６２倍、少なくとも６３倍、少なくとも６４倍、少なくとも６５倍、少なくとも６６倍、少なくとも６７倍、少なくとも６８倍、少なくとも６９倍、少なくとも７０倍、少なくとも７１倍、少なくとも７２倍、少なくとも７３倍、少なくとも７４倍、又は少なくとも７５倍減少される、請求項１に記載の方法。
【請求項７】
編集結果の純度が、ＤＮＡミスマッチ修復経路の阻害剤の非存在下でのプライム編集因子及びｐｅｇＲＮＡによる編集結果の純度と比較して、ＤＮＡミスマッチ修復経路の阻害剤の存在下において、少なくとも１.５倍、少なくとも２.０倍、少なくとも２.５倍、少なくとも３.０倍、少なくとも３.５倍、少なくとも４.０倍、少なくとも４.５倍、少なくとも５.０倍、少なくとも５.５倍、少なくとも６.０倍、少なくとも６.５倍、少なくとも７.０倍、少なくとも７.５倍、少なくとも８.０倍、少なくとも８.５倍、少なくとも９.０倍、少なくとも９.５倍、少なくとも１０.０倍、少なくとも１１倍、少なくとも１２倍、少なくとも１３倍、少なくとも１４倍、少なくとも１５倍、少なくとも１６倍、少なくとも１７倍、少なくとも１８倍、少なくとも１９倍、少なくとも２０倍、少なくとも２１倍、少なくとも２２倍、少なくとも２３倍、少なくとも２４倍、少なくとも２５倍、少なくとも２６倍、少なくとも２７倍、少なくとも２８倍、少なくとも２９倍、少なくとも３０倍、少なくとも３１倍、少なくとも３２倍、少なくとも３３倍、少なくとも３４倍、少なくとも３５倍、少なくとも３６倍、少なくとも３７倍、少なくとも３８倍、少なくとも３９倍、少なくとも４０倍、少なくとも４１倍、少なくとも４２倍、少なくとも４３倍、少なくとも４４倍、少なくとも４５倍、少なくとも４６倍、少なくとも４７倍、少なくとも４８倍、少なくとも４９倍、少なくとも５０倍、少なくとも５１倍、少なくとも５２倍、少なくとも５３倍、少なくとも５４倍、少なくとも５５倍、少なくとも５６倍、少なくとも５７倍、少なくとも５８倍、少なくとも５９倍、少なくとも６０倍、少なくとも６１倍、少なくとも６２倍、少なくとも６３倍、少なくとも６４倍、少なくとも６５倍、少なくとも６６倍、少なくとも６７倍、少なくとも６８倍、少なくとも６９倍、少なくとも７０倍、少なくとも７１倍、少なくとも７２倍、少なくとも７３倍、少なくとも７４倍、又は少なくとも７５倍増加され、編集結果の純度は、意図された編集/意図されていないインデルの比によって測定される、請求項１に記載の方法。
【請求項８】
ＤＮＡミスマッチ修復経路の阻害剤が、ＤＮＡミスマッチ修復経路の１つ以上のタンパク質(ＭＭＲタンパク質)の発現又は機能を阻害する、請求項１に記載の方法。
【請求項９】
１つ以上のＭＭＲタンパク質が、ＭＬＨ１、ＰＭＳ２(又はＭｕｔＬアルファ)、ＰＭＳ１(又はＭｕ

tLベータ)、MLH3(又はMutLガンマ)、MutSアルファ(MSH2-MSH6)、MutSベータ(MSH2-MSH3)、MSH2、MSH6、PCNA、RFC、EXO1、POLδ及びPCNAからなる群から選択される、請求項8に記載の方法。

【請求項１０】

1つ以上のMMRタンパク質がMLH1である、請求項8に記載の方法。

【請求項１１】

MLH1が、配列番号204のアミノ酸配列、又は配列番号204と少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は最大100%(100%を包含する)の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項10に記載の方法。

【請求項１２】

阻害剤が、DNAミスマッチ修復経路の1つ以上のタンパク質の活性を阻害する抗体である、請求項8に記載の方法。

【請求項１３】

阻害剤が、DNAミスマッチ修復経路の1つ以上のタンパク質の活性を阻害する小分子である、請求項8に記載の方法。

【請求項１４】

阻害剤が、DNAミスマッチ修復経路の1つ以上のタンパク質の活性を阻害する低分子干渉RNA(siRNA)又は低分子非コードマイクロRNAである、請求項8に記載の方法。

【請求項１５】

阻害剤が、野生型MMRタンパク質の活性を阻害するMMRタンパク質のドミナントネガティブバリアントである、請求項8に記載の方法。

【請求項１６】

阻害剤が、MLH1の活性を阻害するMLH1のドミナントネガティブバリアントである、請求項8に記載の方法。

【請求項１７】

MLH1のドミナントネガティブバリアントが、配列番号204に示される野生型MLH1タンパク質と比較してATPaseドメインに1つ以上のアミノ酸置換、挿入及び/又は欠失を含み、1つ以上のアミノ酸変化が、MLH1のドミナントネガティブバリアントのATPase活性を損なうか又は消失させる、請求項16に記載の方法。

【請求項１８】

MLH1のドミナントネガティブバリアントが、配列番号204に示される野生型MLH1タンパク質と比較してエンドヌクレアーゼドメインに1つ以上のアミノ酸置換、挿入及び/又は欠失を含み、1つ以上のアミノ酸変化が、MLH1のドミナントネガティブバリアントのエンドヌクレアーゼ活性を損なうか又は消失させる、請求項16に記載の方法。

【請求項１９】

MLH1のドミナントネガティブバリアントが、配列番号204に示される野生型MLH1タンパク質と比較してC末端で切断されている、請求項16に記載の方法。

【請求項２０】

MLH1のドミナントネガティブバリアントが、配列番号204に示される野生型MLH1タンパク質と比較してN末端で切断されている、請求項16に記載の方法。

【請求項２１】

MLH1のドミナントネガティブバリアントが、N末端に核局在化シグナル(NLS)及び/又はC末端にNLSを更に含む、請求項16～20のいずれか一項に記載の方法。

【請求項２２】

ドミナントネガティブバリアントが、(a)MLH1 E34A(配列番号222)、(b)MLH1 Δ756(配列番号208)、(c)MLH1 Δ754-756(配列番号209)、(d)MLH1 E34A Δ754-756(配列番号210)、(e)MLH1 1-335(配列番号211)、(f)MLH1 1-335 E34A(配列番号212)、(g)MLH1 1-335 NLS^{SV40}(配列番号213)、(h)MLH1 501-756(配

列番号215)、(i)MLH1 501-753(配列番号216)、(j)MLH1 461-753(配列番号218)、又は(k)NLS^{SV40} MLH1 501-753(配列番号223)、あるいは配列番号208～213、215、216、218、222又は223のいずれかと少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は最大100%(100%を包含する)の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むポリペプチドである、請求項16に記載の方法。

【請求項２３】

ドミナントネガティブバリアント(a)が、E34Aアミノ酸置換;(b)アミノ酸756の欠失;(c)アミノ酸754～756の欠失;(d)E34Aアミノ酸置換及びアミノ酸754～756の欠失;(e)アミノ酸336～756の欠失;(f)E34Aアミノ酸置換及びアミノ酸336～756の欠失;(g)アミノ酸1～500の欠失;(h)アミノ酸1～500の欠失及びアミノ酸754～756の欠失;又は(i)アミノ酸1～460の欠失及びアミノ酸754～756の欠失、を含み、任意選択で、ドミナントネガティブバリアントは、C末端及び/又はN末端に配列KRTADGSEFESPKKKRKVを含むNLSを更に含む、請求項16に記載の方法。

【請求項２４】

阻害剤が、PMS2の活性を阻害するPMS2のドミナントネガティブバリアントであり、任意選択で、ドミナントネガティブバリアントは、野生型PMS2タンパク質と比較して1つ以上のアミノ酸の置換、挿入及び/又は欠失を含み、任意選択で、ドミナントネガティブバリアントは、野生型PMS2タンパク質と比較して、(a)E705K置換、(b)アミノ酸2～607の欠失、(c)アミノ酸2～635の欠失、(d)アミノ酸1～635の欠失、(e)E41A置換、及び/又は(f)アミノ酸134後の欠失を含む、請求項8に記載の方法。

【請求項２５】

阻害剤が、MSH6の活性を阻害するMSH6のドミナントネガティブバリアントであり、任意選択で、ドミナントネガティブバリアントは、野生型MSH6タンパク質と比較して1つ以上のアミノ酸の置換、挿入及び/又は欠失を含み、任意選択で、ドミナントネガティブバリアントは、野生型MSH6タンパク質と比較して(a)K1140R置換及び/又は(b)アミノ酸2～361の欠失を含む、請求項8に記載の方法。

【請求項２６】

阻害剤がCDKN1Aを含む、請求項8に記載の方法。

【請求項２７】

プライム編集因子がnapDNAbp及びポリメラーゼを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項２８】

napDNAbpが、ヌクレアーゼ活性Cas9ドメイン、ヌクレアーゼ不活性Cas9ドメイン、又はCas9ニッカーゼドメイン若しくはそのバリアントである、請求項27に記載の方法。

【請求項２９】

napDNAbpが、HNHドメイン中に1つ以上のアミノ酸置換を含むCas9ニッカーゼであり、任意選択で、1つ以上のアミノ酸置換は、H840X、N854X、及び/又はN863Xを含み、Xが元のアミノ酸を除く任意のアミノ酸であり、任意選択で、1つ以上のアミノ酸置換は、H840A、N854A、及び/又はN863Aを含む、請求項27に記載の方法。

【請求項３０】

napDNAbpが、Cas9、Cas12e、Cas12d、Cas12a、Cas12b1、Cas13a、Cas12c、Cas12b2、Cas13a、Cas12c、Cas12d、Cas12e、Cas12h、Cas12i、Cas12g、Cas12f(Cas14)、Cas12f1、Cas12j(CasΦ)、及びアルゴノートからなる群から選択され、且つ任意選択でニッカーゼ活性を有する、請求項27に記載の方法。

【請求項３１】

napDNAbpが、配列番号2、4～67、若しくは104のいずれか1つのアミノ酸配列、又は配列番号2、4～67、若しくは104のいずれか1つと少なくとも80%、85%、90%、95%、若しくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項27に記載の

方法。
【請求項３２】
napDNAbpが、配列番号2若しくは配列番号37(すなわち、PE1及びPE2のnapDNAbp)のアミノ酸配列、又は配列番号2若しくは配列番号37と少なくとも80%、85%、90%、95%、若しくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項27に記載の方法。
【請求項３３】
ポリメラーゼがDNA依存性DNAポリメラーゼ又はRNA依存性DNAポリメラーゼである、請求項27に記載の方法。
【請求項３４】
ポリメラーゼが逆転写酵素である、請求項27に記載の方法。
【請求項３５】
逆転写酵素がレトロウイルス逆転写酵素であり、任意選択で、逆転写酵素は、モロニーマウス白血病ウイルス逆転写酵素(MMLV-RT)であり、任意選択で、MMLV-RTは、野生型MMLV-RTと比較してD200N、T306K、W313F、T330P及びL603Wから選択される1つ以上のアミノ酸置換を含む、請求項34に記載の方法。
【請求項３６】
逆転写酵素が、配列番号69～98のいずれか1つのアミノ酸配列、又は配列番号69～98のいずれか1つと少なくとも80%、85%、90%、95%、若しくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、任意選択で、逆転写酵素は、配列番号105のアミノ酸配列を含む、請求項34に記載の方法。
【請求項３７】
napDNAbp及びプライム編集因子のポリメラーゼが結合されて融合タンパク質が形成され、任意選択で、napDNAbp及びポリメラーゼは、リンカーによって接続される、請求項27に記載の方法。
【請求項３８】
リンカーが、配列番号102若しくは118～131のいずれか1つのアミノ酸配列、又は配列番号102若しくは118～131のいずれか1つと少なくとも80%、85%、90%、95%若しくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項37に記載の方法。
【請求項３９】
リンカーが、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、38、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49又は50アミノ酸長である、請求項37に記載の方法。
【請求項４０】
融合タンパク質が、配列番号99若しくは配列番号107のアミノ酸配列、又は配列番号99若しくは配列番号107のいずれか一つと少なくとも80%、85%、90%、95%、若しくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項37に記載の方法。
【請求項４１】
プライム編集因子、pegRNA、及びDNAミスマッチ修復経路の阻害剤が、1つ以上のDNAベクター上にコードされる、請求項1に記載の方法。
【請求項４２】
1つ以上のDNAベクターがAAV又はレンチウイルスDNAベクターを含む、請求項41に記載の方法。
【請求項４３】
AAVベクターが血清型1、2、3、4、5、6、7、8、9又は10である、請求項42に記載の方法。
【請求項４４】
プライム編集因子とDNAミスマッチ修復経路の阻害剤とが共有結合されていない、請求項27～36のいずれか一項に記載の方法。

【請求項４５】
融合タンパク質としてのnapDNAbp、ポリメラーゼ、又はプライム編集因子が、第2のリンカーによってDNAミスマッチ修復経路の阻害剤に更に結合される、請求項27～36のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４６】
第2のリンカーが自己加水分解性リンカーを含み、任意選択で、第2のリンカーは、T2Aリンカー又はP2Aリンカーである、請求項45に記載の方法。
【請求項４７】
第2のリンカーが、配列番号102、118～131、若しくは233～236のいずれか1つのアミノ酸配列、又は配列番号102、118～131、若しくは233～236のいずれか1つと少なくとも80％、85％、90％、95％、若しくは99％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項45に記載の方法。
【請求項４８】
第2のリンカーが、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49又は50アミノ酸長である、請求項45に記載の方法。
【請求項４９】
標的部位にインストールされた核酸分子に対する1つ以上の修飾が、1つ以上のトランジション、1つ以上のトランスバージョン、1つ以上の挿入、1つ以上の欠失、1つ以上の逆位、又はそれらの任意の組み合わせを含み、且つ任意選択で15bp未満である、請求項1に記載の方法。
【請求項５０】
1つ以上のトランジションが、(a)TからC;(b)AからG;(c)CからT;及び(d)GからAからなる群から選択される、請求項49に記載の方法。
【請求項５１】
1つ以上のトランスバージョンが、(a)TからA;(b)TからG;(c)CからG;(d)CからA;(e)AからT;(f)AからC;(g)GからC;及び(h)GからTからなる群から選択される、請求項49に記載の方法。
【請求項５２】
1つ以上の修飾が、(1)G:C塩基対をT:A塩基対に、(2)G:C塩基対をA:T塩基対に、(3)G:C塩基対をC:G塩基対に、(4)T:A塩基対をG:C塩基対に、(5)T:A塩基対をA:T塩基対に、(6)T:A塩基対をC:G塩基対に、(7)C:G塩基対をG:C塩基対に、(8)C:G塩基対をT:A塩基対に、(9)C:G塩基対をA:T塩基対に、(10)A:T塩基対をT:A塩基対に、(11)A:T塩基対をG:C塩基対に、又は(12)A:T塩基対をC:G塩基対に変更することを含む、請求項1に記載の方法。
【請求項５３】
1つ以上の修飾が、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24又は25ヌクレオチドの挿入又は欠失を含み、任意選択で、1つ以上の編集が、1～15ヌクレオチドの挿入又は欠失を含む、請求項1に記載の方法。
【請求項５４】
1つ以上の修飾が、疾患関連遺伝子における疾患に関連する突然変異に対する修正を含む、請求項1に記載の方法。
【請求項５５】
疾患関連遺伝子が、以下からなる群:心疾患;高血圧;アルツハイマー病;関節炎;糖尿病;癌;及び肥満から選択される多遺伝子性障害に関連される、請求項54に記載の方法。
【請求項５６】
疾患関連遺伝子が、アデノシンデアミナーゼ(ADA)欠損症;α1アンチトリプシン欠損症;嚢胞性線維症;デュシェンヌ型筋ジストロフィ;ガラクトース血症;ヘモクロマトーシス;

ハンチントン病;メープルシロップ尿症;マルファン症候群;神経線維腫症1型;先天性爪甲厚膜;フェニルケトン尿症;重度の複合免疫不全;鎌状赤血球症;スミス・レムリ・オピッツ症候群;トリヌクレオチド反復障害;プリオン病;及びテイ・サックス病からなる群から選択される一遺伝子性障害に関連される、請求項54に記載の方法。

【請求項５７】

gRNAコアが、標的部位の配列に対して最小の配列相同性を含み、任意選択で、gRNAコアは、1つ以上のヌクレオチド編集の位置の上流又は下流の5、10、15、20、25、30、35、40、45、又は50ヌクレオチドに隣接する二本鎖標的DNAの配列に対して1%、5%、10%、15%、20%、25%、又は30%以下の配列相同性を含む、請求項1～56のいずれか一項に記載の方法。

【請求項５８】

プライム編集因子、pegRNA、及びDNAミスマッチ修復経路の阻害剤を含む、プライム編集によって核酸分子を編集するための組成物であって、組成物は、標的部位で核酸分子に1つ以上の修飾をインストールすることを可能とする、前記組成物。

【請求項５９】

組成物が、第2鎖ニッキングgRNAを更に含む、請求項58に記載の組成物。

【請求項６０】

プライム編集効率が、DNAミスマッチ修復経路の阻害剤の非存在下でのプライム編集因子及びpegRNAによるプライム編集効率と比較して、DNAミスマッチ修復経路の阻害剤の存在下において、少なくとも1.5倍、少なくとも2.0倍、少なくとも2.5倍、少なくとも3.0倍、少なくとも3.5倍、少なくとも4.0倍、少なくとも4.5倍、少なくとも5.0倍、少なくとも5.5倍、少なくとも6.0倍、少なくとも6.5倍、少なくとも7.0倍、少なくとも7.5倍、少なくとも8.0倍、少なくとも8.5倍、少なくとも9.0倍、少なくとも9.5倍、少なくとも10.0倍、少なくとも11倍、少なくとも12倍、少なくとも13倍、少なくとも14倍、少なくとも15倍、少なくとも16倍、少なくとも17倍、少なくとも18倍、少なくとも19倍、少なくとも20倍、少なくとも21倍、少なくとも22倍、少なくとも23倍、少なくとも24倍、少なくとも25倍、少なくとも26倍、少なくとも27倍、少なくとも28倍、少なくとも29倍、少なくとも30倍、少なくとも31倍、少なくとも32倍、少なくとも33倍、少なくとも34倍、少なくとも35倍、少なくとも36倍、少なくとも37倍、少なくとも38倍、少なくとも39倍、少なくとも40倍、少なくとも41倍、少なくとも42倍、少なくとも43倍、少なくとも44倍、少なくとも45倍、少なくとも46倍、少なくとも47倍、少なくとも48倍、少なくとも49倍、少なくとも50倍、少なくとも51倍、少なくとも52倍、少なくとも53倍、少なくとも54倍、少なくとも55倍、少なくとも56倍、少なくとも57倍、少なくとも58倍、少なくとも59倍、少なくとも60倍、少なくとも61倍、少なくとも62倍、少なくとも63倍、少なくとも64倍、少なくとも65倍、少なくとも66倍、少なくとも67倍、少なくとも68倍、少なくとも69倍、少なくとも70倍、少なくとも71倍、少なくとも72倍、少なくとも73倍、少なくとも74倍、又は少なくとも75倍増加される、請求項58に記載の組成物。

【請求項６１】

インデル形成の頻度が、DNAミスマッチ修復経路の阻害剤の非存在下でのプライム編集因子及びpegRNAによるインデル形成の頻度と比較して、DNAミスマッチ修復経路の阻害剤の存在下において、少なくとも1.5倍、少なくとも2.0倍、少なくとも2.5倍、少なくとも3.0倍、少なくとも3.5倍、少なくとも4.0倍、少なくとも4.5倍、少なくとも5.0倍、少なくとも5.5倍、少なくとも6.0倍、少なくとも6.5倍、少なくとも7.0倍、少なくとも7.5倍、少なくとも8.0倍、少なくとも8.5倍、少なくとも9.0倍、少なくとも9.5倍、少なくとも10.0倍、少なくとも11倍、少なくとも12倍、少なくとも13倍、少なくとも14倍、少なくとも15倍、少なくとも16倍、少なくとも17倍、少なくとも18倍、少なくとも19倍、少なくとも20倍、少なくとも21倍、少なくとも22倍、少なくとも23倍、少なくとも24倍、少なくとも25倍、少なくとも26倍、少なくとも27倍、少なくとも28倍、少なくとも29倍、少なくとも30倍、少なくとも31倍、少なくとも32倍、少な

くとも33倍、少なくとも34倍、少なくとも35倍、少なくとも36倍、少なくとも37倍、少なくとも38倍、少なくとも39倍、少なくとも40倍、少なくとも41倍、少なくとも42倍、少なくとも43倍、少なくとも44倍、少なくとも45倍、少なくとも46倍、少なくとも47倍、少なくとも48倍、少なくとも49倍、少なくとも50倍、少なくとも51倍、少なくとも52倍、少なくとも53倍、少なくとも54倍、少なくとも55倍、少なくとも56倍、少なくとも57倍、少なくとも58倍、少なくとも59倍、少なくとも60倍、少なくとも61倍、少なくとも62倍、少なくとも63倍、少なくとも64倍、少なくとも65倍、少なくとも66倍、少なくとも67倍、少なくとも68倍、少なくとも69倍、少なくとも70倍、少なくとも71倍、少なくとも72倍、少なくとも73倍、少なくとも74倍、又は少なくとも75倍減少される、請求項58に記載の組成物。

【請求項６２】

編集結果の純度が、DNAミスマッチ修復経路の阻害剤の非存在下でのプライム編集因子及びpegRNAによる編集結果の純度と比較して、DNAミスマッチ修復経路の阻害剤の存在下において、少なくとも1.5倍、少なくとも2.0倍、少なくとも2.5倍、少なくとも3.0倍、少なくとも3.5倍、少なくとも4.0倍、少なくとも4.5倍、少なくとも5.0倍、少なくとも5.5倍、少なくとも6.0倍、少なくとも6.5倍、少なくとも7.0倍、少なくとも7.5倍、少なくとも8.0倍、少なくとも8.5倍、少なくとも9.0倍、少なくとも9.5倍、少なくとも10.0倍、少なくとも11倍、少なくとも12倍、少なくとも13倍、少なくとも14倍、少なくとも15倍、少なくとも16倍、少なくとも17倍、少なくとも18倍、少なくとも19倍、少なくとも20倍、少なくとも21倍、少なくとも22倍、少なくとも23倍、少なくとも24倍、少なくとも25倍、少なくとも26倍、少なくとも27倍、少なくとも28倍、少なくとも29倍、少なくとも30倍、少なくとも31倍、少なくとも32倍、少なくとも33倍、少なくとも34倍、少なくとも35倍、少なくとも36倍、少なくとも37倍、少なくとも38倍、少なくとも39倍、少なくとも40倍、少なくとも41倍、少なくとも42倍、少なくとも43倍、少なくとも44倍、少なくとも45倍、少なくとも46倍、少なくとも47倍、少なくとも48倍、少なくとも49倍、少なくとも50倍、少なくとも51倍、少なくとも52倍、少なくとも53倍、少なくとも54倍、少なくとも55倍、少なくとも56倍、少なくとも57倍、少なくとも58倍、少なくとも59倍、少なくとも60倍、少なくとも61倍、少なくとも62倍、少なくとも63倍、少なくとも64倍、少なくとも65倍、少なくとも66倍、少なくとも67倍、少なくとも68倍、少なくとも69倍、少なくとも70倍、少なくとも71倍、少なくとも72倍、少なくとも73倍、少なくとも74倍、又は少なくとも75倍増加され、編集結果の純度は、意図された編集/意図されていないインデルの比によって測定される、請求項58に記載の組成物。

【請求項６３】

DNAミスマッチ修復経路の阻害剤が、DNAミスマッチ修復経路の1つ以上のタンパク質(MMRタンパク質)の発現を阻害する、請求項58に記載の組成物。

【請求項６４】

1つ以上のMMRタンパク質が、MLH1、PMS2(又はMutLアルファ)、PMS1(又はMutLベータ)、MLH3(又はMutLガンマ)、MutSアルファ(MSH2-MSH6)、MutSベータ(MSH2-MSH3)、MSH2、MSH6、PCNA、RFC、EXO1、POLδ及びPCNAからなる群から選択される、請求項63に記載の組成物。

【請求項６５】

1つ以上のMMRタンパク質がMLH1である、請求項63に記載の組成物。

【請求項６６】

MLH1が、配列番号204のアミノ酸配列、又は配列番号204と少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は最大100%(100%を包含する)の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項65に記載の組成物。

【請求項６７】

阻害剤が、DNAミスマッチ修復経路の1つ以上のタンパク質の活性を阻害する抗体である、請求項63に記載の組成物。

【請求項６８】

阻害剤が、DNAミスマッチ修復経路の1つ以上のタンパク質の活性を阻害する小分子である、請求項63に記載の組成物。

【請求項６９】

阻害剤が、DNAミスマッチ修復経路の1つ以上のタンパク質の活性を阻害する低分子干渉RNA(siRNA)又は低分子非コードマイクロRNAである、請求項63に記載の組成物。

【請求項７０】

阻害剤が、野生型MMRタンパク質の活性を阻害するMMRタンパク質のドミナントネガティブバリアントである、請求項63に記載の組成物。

【請求項７１】

阻害剤が、MLH1の活性を阻害するMLH1のドミナントネガティブバリアントである、請求項63に記載の組成物。

【請求項７２】

MLH1のドミナントネガティブバリアントが、配列番号204に示される野生型MLH1タンパク質と比較してATPaseドメインに1つ以上のアミノ酸置換、挿入及び/又は欠失を含み、1つ以上のアミノ酸変化が、MLH1のドミナントネガティブバリアントのATPase活性を損なうか又は消失させる、請求項71に記載の組成物。

【請求項７３】

MLH1のドミナントネガティブバリアントが、配列番号204に示される野生型MLH1タンパク質と比較してエンドヌクレアーゼドメインに1つ以上のアミノ酸置換、挿入及び/又は欠失を含み、1つ以上のアミノ酸変化が、MLH1のドミナントネガティブバリアントのエンドヌクレアーゼ活性を損なうか又は消失させる、請求項71に記載の組成物。

【請求項７４】

MLH1のドミナントネガティブバリアントが、配列番号204に示される野生型MLH1タンパク質と比較してC末端で切断されている、請求項71に記載の組成物。

【請求項７５】

MLH1のドミナントネガティブバリアントが、配列番号204に示される野生型MLH1タンパク質と比較してN末端で切断されている、請求項71に記載の組成物。

【請求項７６】

MLH1のドミナントネガティブバリアントが、N末端に核局在化シグナル(NLS)及び/又はC末端にNLSを更に含む、請求項71～75のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項７７】

ドミナントネガティブバリアントが、(a)MLH1 E34A(配列番号222)、(b)MLH1 Δ756(配列番号208)、(c)MLH1 Δ754-756(配列番号209)、(d)MLH1 E34A Δ754-756(配列番号210)、(e)MLH1 1-335(配列番号211)、(f)MLH1 1-335 E34A(配列番号212)、(g)MLH1 1-335 NLS^{SV40}(配列番号213)、(h)MLH1 501-756(配列番号215)、(i)MLH1 501-753(配列番号216)、(j)MLH1 461-753(配列番号218)、又は(k)NLS^{SV40} MLH1 501-753(配列番号223)、あるいは配列番号208～213、215、216、218、222又は223のいずれかと少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は最大100%(100%を包含する)の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むポリペプチドである、請求項71に記載の組成物。

【請求項７８】

ドミナントネガティブバリアントが、(a)E34Aアミノ酸置換;(b)アミノ酸756の欠失;(c)アミノ酸754～756の欠失;(d)E34Aアミノ酸置換及びアミノ酸754～756の欠失;(e)アミノ酸336～756の欠失;(f)E34Aアミノ酸置換及びアミノ酸336～756の欠失;(g)アミノ酸1～500の欠失;(h)アミノ酸1～500の欠失及びアミノ酸754～756の欠失;又

は(i)アミノ酸1～460の欠失及びアミノ酸754～756の欠失、を含み、任意選択で、ドミナントネガティブバリアントは、C末端及び/又はN末端に配列KRTADGSEFESPKKKRKVを含むNLSを更に含む、請求項71に記載の組成物。

【請求項７９】

阻害剤が、PMS2の活性を阻害するPMS2のドミナントネガティブバリアントであり、任意選択で、ドミナントネガティブバリアントは、野生型PMS2タンパク質と比較して1つ以上のアミノ酸の置換、挿入及び/又は欠失を含み、任意選択で、ドミナントネガティブバリアントは、野生型PMS2タンパク質と比較して、(a)E705K置換、(b)アミノ酸2～607の欠失、(c)アミノ酸2～635の欠失、(d)アミノ酸1～635の欠失、(e)E41A置換、及び/又は(f)アミノ酸134後の欠失を含む、請求項73に記載の組成物。

【請求項８０】

阻害剤が、MSH6の活性を阻害するMSH6のドミナントネガティブバリアントであり、任意選択で、ドミナントネガティブバリアントは、野生型MSH6タンパク質と比較して1つ以上のアミノ酸の置換、挿入及び/又は欠失を含み、任意選択で、ドミナントネガティブバリアントは、野生型MSH6タンパク質と比較して(a)K1140R置換及び/又は(b)アミノ酸2～361の欠失を含む、請求項73に記載の組成物。

【請求項８１】

阻害剤がCDKN1Aを含む、請求項73記載の組成物。

【請求項８２】

プライム編集因子がnapDNAbp及びポリメラーゼを含む、請求項58に記載の組成物。

【請求項８３】

napDNAbpが、ヌクレアーゼ活性Cas9ドメイン、ヌクレアーゼ不活性Cas9ドメイン、又はCas9ニッカーゼドメイン若しくはそのバリアントである、請求項82に記載の組成物。

【請求項８４】

napDNAbpが、HNHドメイン中に1つ以上のアミノ酸置換を含むCas9ニッカーゼであり、任意選択で、1つ以上のアミノ酸置換は、H840X、N854X、及び/又はN863Xを含み、Xは、元のアミノ酸を除く任意のアミノ酸であり、任意選択で、1つ以上のアミノ酸置換は、H840A、N854A、及び/又はN863Aを含む、請求項82に記載の組成物。

【請求項８５】

napDNAbpが、Cas9、Cas12e、Cas12d、Cas12a、Cas12b1、Cas13a、Cas12c、アルゴノートCas12b2、Cas13a、Cas12c、Cas12d、Cas12e、Cas12h、Cas12i、Cas12g、Cas12f(Cas14)、Cas12f1、Cas12j(CasΦ)、及びアルゴノートからなる群から選択され、且つ任意選択でニッカーゼ活性を有する、請求項84に記載の組成物。

【請求項８６】

napDNAbpが、配列番号2、4～67のいずれか1つのアミノ酸配列、又は配列番号2、4～67、若しくは104のいずれか1つと少なくとも80%、85%、90%、95%、若しくは99%の配列同一性を有するPEmax又はアミノ酸配列を含む、請求項84に記載の組成物。

【請求項８７】

napDNAbpが、配列番号2若しくは配列番号37(すなわち、PE1及びPE2のnapDNAbp)のアミノ酸配列、又は配列番号2若しくは配列番号37と少なくとも80%、85%、90%、95%、若しくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項84に記載の組成物。

【請求項８８】

ポリメラーゼがDNA依存性DNAポリメラーゼ又はRNA依存性DNAポリメラーゼである、請求項84に記載の組成物。

【請求項８９】

ポリメラーゼが逆転写酵素である、請求項84に記載の組成物。

【請求項９０】
逆転写酵素がレトロウイルス逆転写酵素であり、任意選択で、逆転写酵素は、モロニーマウス白血病ウイルス逆転写酵素(ＭＭＬＶ-ＲＴ)であり、任意選択で、ＭＭＬＶ-ＲＴは、野生型ＭＭＬＶ-ＲＴと比較してＤ２００Ｎ、Ｔ３０６Ｋ、Ｗ３１３Ｆ、Ｔ３３０Ｐ及びＬ６０３Ｗから選択される1つ以上のアミノ酸置換を含む、請求項89に記載の組成物。
【請求項９１】
逆転写酵素が、配列番号69～98のいずれか1つのアミノ酸配列、又は配列番号69～98のいずれか1つと少なくとも80％、85％、90％、95％、若しくは99％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、任意選択で、逆転写酵素は、配列番号105のアミノ酸配列を含む、請求項89に記載の組成物。
【請求項９２】
napDNAbp及びプライム編集因子のポリメラーゼが結合されて融合タンパク質が形成され、任意選択で、napDNAbp及びポリメラーゼは、リンカーによって接続される、請求84に記載の組成物。
【請求項９３】
リンカーが、配列番号102、118～131のいずれか1つのアミノ酸配列、又は配列番号102、118～131のいずれか1つと少なくとも80％、85％、90％、95％若しくは99％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項92に記載の組成物。
【請求項９４】
リンカーが、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49又は50アミノ酸長である、請求項92に記載の組成物。
【請求項９５】
融合タンパク質が、配列番号99若しくは配列番号107のアミノ酸配列、又は配列番号99若しくは配列番号107のいずれか一つと少なくとも80％、85％、90％、95％、若しくは99％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項92に記載の組成物。
【請求項９６】
プライム編集因子、pegRNA、及びＤＮＡミスマッチ修復経路の阻害剤が、1つ以上のＤＮＡベクター上にコードされる、請求項58に記載の組成物。
【請求項９７】
1つ以上のＤＮＡベクターがＡＡＶ又はレンチウイルスＤＮＡベクターを含む、請求項96に記載の組成物。
【請求項９８】
ＡＡＶベクターが血清型1、2、3、4、5、6、7、8、9又は10である、請求項97に記載の組成物。
【請求項９９】
プライム編集因子とＤＮＡミスマッチ修復経路の阻害剤とが共有結合されていない、請求項84～91のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１００】
融合タンパク質としてのプライム編集因子が、第2のリンカーによってＤＮＡミスマッチ修復経路の阻害剤に更に結合されている、請求項84～91のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１０１】
第2のリンカーが自己加水分解性リンカーを含み、任意選択で、第2のリンカーは、Ｔ２Ａリンカー又はＰ２Ａリンカーである、請求項100に記載の組成物。
【請求項１０２】
第2のリンカーが、配列番号102、118～131、若しくは233～236のいずれか1つのアミノ酸配列、又は配列番号102、118～131、233～236のいずれか1つと少なくとも80％、85％、90％、95％、若しくは99％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む

、請求項100に記載の組成物。
【請求項１０３】
第2のリンカーが、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49又は50アミノ酸長である、請求項100に記載の組成物。
【請求項１０４】
標的部位にインストールされた核酸分子に対する1つ以上の修飾が、1つ以上のトランジション、1つ以上のトランスバージョン、1つ以上の挿入、1つ以上の欠失、1つ以上の逆位、又はそれらの任意の組み合わせを含み、且つ任意選択で15bp未満である、請求項58に記載の組成物。
【請求項１０５】
1つ以上のトランジションが、(a)TからC;(b)AからG;(c)CからT;及び(d)GからAからなる群から選択される、請求項104に記載の組成物。
【請求項１０６】
1つ以上のトランスバージョンが、(a)TからA;(b)TからG;(c)CからG;(d)CからA;(e)AからT;(f)AからC;(g)GからC;及び(h)GからTからなる群から選択される、請求項104に記載の組成物。
【請求項１０７】
1つ以上の修飾が、(1)G:C塩基対をT:A塩基対に、(2)G:C塩基対をA:T塩基対に、(3)G:C塩基対をC:G塩基対に、(4)T:A塩基対をG:C塩基対に、(5)T:A塩基対をA:T塩基対に、(6)T:A塩基対をC:G塩基対に、(7)C:G塩基対をG:C塩基対に、(8)C:G塩基対をT:A塩基対に、(9)C:G塩基対をA:T塩基対に、(10)A:T塩基対をT:A塩基対に、(11)A:T塩基対をG:C塩基対に、又は(12)A:T塩基対をC:G塩基対に変更することを含む、請求項58に記載の組成物。
【請求項１０８】
1つ以上の修飾が、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24又は25ヌクレオチドの挿入又は欠失を含み、任意選択で、1つ以上の編集が、1～15ヌクレオチドの挿入又は欠失を含む、請求項58に記載の組成物。
【請求項１０９】
1つ以上の修飾が、疾患関連遺伝子における疾患に関連する突然変異に対する修正を含む、請求項58に記載の組成物。
【請求項１１０】
疾患関連遺伝子が、以下からなる群:心疾患;高血圧;アルツハイマー病;関節炎;糖尿病;癌;及び肥満から選択される多遺伝子性障害に関連される、請求項109に記載の組成物。
【請求項１１１】
疾患関連遺伝子が、アデノシンデアミナーゼ(ADA)欠損症;α1アンチトリプシン欠損症;嚢胞性線維症;デュシェンヌ型筋ジストロフィ;ガラクトース血症;ヘモクロマトーシス;ハンチントン病;メープルシロップ尿症;マルファン症候群;神経線維腫症1型;先天性爪甲厚膜;フェニルケトン尿症;重度の複合免疫不全;鎌状赤血球症;スミス・レムリ・オピッツ症候群;トリヌクレオチド反復障害;プリオン病;及びテイ・サックス病からなる群から選択される一遺伝子性障害に関連される、請求項109に記載の組成物。
【請求項１１２】
gRNAコアが、標的部位の配列に対して最小の配列相同性を含み、任意選択で、gRNAコアは、1つ以上のヌクレオチド編集の位置の上流又は下流の5、10、15、20、25、30、35、40、45、又は50ヌクレオチドに隣接する二本鎖標的DNAの配列に対して1%、5%、10%、15%、20%、25%、又は30%以下の配列相同性を含む、請求項58～111のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１１３】

napDNAbpをコードする核酸配列と、ポリメラーゼと、DNAミスマッチ修復経路の阻害剤とを含む、プライム編集によってDNA標的部位を編集するためのポリヌクレオチドであって、napDNAbp及びポリメラーゼは、DNA標的部位に1つ以上の修飾をインストールするpegRNAの存在下で能力を持つ、前記ポリヌクレオチド。

【請求項１１４】

ポリヌクレオチドは、第2鎖ニッキングgRNAをコードする核酸配列を更に含む、請求項113に記載のポリヌクレオチド。

【請求項１１５】

プライム編集効率が、DNAミスマッチ修復経路の阻害剤の存在下で、少なくとも1.5倍、少なくとも2.0倍、少なくとも2.5倍、少なくとも3.0倍、少なくとも3.5倍、少なくとも4.0倍、少なくとも4.5倍、少なくとも5.0倍、少なくとも5.5倍、少なくとも6.0倍、少なくとも6.5倍、少なくとも7.0倍、少なくとも7.5倍、少なくとも8.0倍、少なくとも8.5倍、少なくとも9.0倍、少なくとも9.5倍、少なくとも10.0倍、少なくとも11倍、少なくとも12倍、少なくとも13倍、少なくとも14倍、少なくとも15倍、少なくとも16倍、少なくとも17倍、少なくとも18倍、少なくとも19倍、少なくとも20倍、少なくとも21倍、少なくとも22倍、少なくとも23倍、少なくとも24倍、少なくとも25倍、少なくとも26倍、少なくとも27倍、少なくとも28倍、少なくとも29倍、少なくとも30倍、少なくとも31倍、少なくとも32倍、少なくとも33倍、少なくとも34倍、少なくとも35倍、少なくとも36倍、少なくとも37倍、少なくとも38倍、少なくとも39倍、少なくとも40倍、少なくとも41倍、少なくとも42倍、少なくとも43倍、少なくとも44倍、少なくとも45倍、少なくとも46倍、少なくとも47倍、少なくとも48倍、少なくとも49倍、少なくとも50倍、少なくとも51倍、少なくとも52倍、少なくとも53倍、少なくとも54倍、少なくとも55倍、少なくとも56倍、少なくとも57倍、少なくとも58倍、少なくとも59倍、少なくとも60倍、少なくとも61倍、少なくとも62倍、少なくとも63倍、少なくとも64倍、少なくとも65倍、少なくとも66倍、少なくとも67倍、少なくとも68倍、少なくとも69倍、少なくとも70倍、少なくとも71倍、少なくとも72倍、少なくとも73倍、少なくとも74倍、又は少なくとも75倍増加される、請求項113に記載のポリヌクレオチド。

【請求項１１６】

インデル形成の頻度が、DNAミスマッチ修復経路の阻害剤の存在下で、少なくとも1.5倍、少なくとも2.0倍、少なくとも2.5倍、少なくとも3.0倍、少なくとも3.5倍、少なくとも4.0倍、少なくとも4.5倍、少なくとも5.0倍、少なくとも5.5倍、少なくとも6.0倍、少なくとも6.5倍、少なくとも7.0倍、少なくとも7.5倍、少なくとも8.0倍、少なくとも8.5倍、少なくとも9.0倍、少なくとも9.5倍、少なくとも10.0倍、少なくとも11倍、少なくとも12倍、少なくとも13倍、少なくとも14倍、少なくとも15倍、少なくとも16倍、少なくとも17倍、少なくとも18倍、少なくとも19倍、少なくとも20倍、少なくとも21倍、少なくとも22倍、少なくとも23倍、少なくとも24倍、少なくとも25倍、少なくとも26倍、少なくとも27倍、少なくとも28倍、少なくとも29倍、少なくとも30倍、少なくとも31倍、少なくとも32倍、少なくとも33倍、少なくとも34倍、少なくとも35倍、少なくとも36倍、少なくとも37倍、少なくとも38倍、少なくとも39倍、少なくとも40倍、少なくとも41倍、少なくとも42倍、少なくとも43倍、少なくとも44倍、少なくとも45倍、少なくとも46倍、少なくとも47倍、少なくとも48倍、少なくとも49倍、少なくとも50倍、少なくとも51倍、少なくとも52倍、少なくとも53倍、少なくとも54倍、少なくとも55倍、少なくとも56倍、少なくとも57倍、少なくとも58倍、少なくとも59倍、少なくとも60倍、少なくとも61倍、少なくとも62倍、少なくとも63倍、少なくとも64倍、少なくとも65倍、少なくとも66倍、少なくとも67倍、少なくとも68倍、少なくとも69倍、少なくとも70倍、少なくとも71倍、少なくとも72倍、少なくとも73倍、少なくとも74倍、又は少なくとも75倍減少される、請求項113に記載のポリヌクレオチド。

【請求項１１７】

DNAミスマッチ修復経路の阻害剤が、DNAミスマッチ修復経路の1つ以上のタンパク質を阻害する、請求項113に記載のポリヌクレオチド。

【請求項１１８】

1つ以上のタンパク質が、MLH1、PMS2(又はMutLアルファ)、PMS1(又はMutLベータ)、MLH3(又はMutLガンマ)、MutSアルファ(MSH2-MSH6)、MutSベータ(MSH2-MSH3)、MSH2、MSH6、PCNA、RFC、EXO1、POLδ及びPCNAからなる群から選択される、請求項117に記載のポリヌクレオチド。

【請求項１１９】

1つ以上のタンパク質がMLH1である、請求項117に記載のポリヌクレオチド。

【請求項１２０】

MLH1が、配列番号204のアミノ酸配列、又は配列番号204と少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は最大100%(100%を包含する)の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項119に記載のポリヌクレオチド。

【請求項１２１】

阻害剤が、DNAミスマッチ修復経路の1つ以上のタンパク質の活性を阻害する抗体である、請求項113に記載のポリヌクレオチド。

【請求項１２２】

阻害剤が、DNAミスマッチ修復経路の1つ以上のタンパク質の活性を阻害する低分子干渉RNA(siRNA)又は低分子非コードマイクロRNAである、請求項113に記載のポリヌクレオチド。

【請求項１２３】

阻害剤が、野生型MMRタンパク質の活性を阻害するMMRタンパク質のドミナントネガティブバリアントである、請求項113に記載のポリヌクレオチド。

【請求項１２４】

阻害剤が、MLH1を阻害するMLH1のドミナントネガティブバリアントである、請求項113に記載のポリヌクレオチド。

【請求項１２５】

ドミナントネガティブバリアントが、(a)MLH1 E34A(配列番号222)、(b)MLH1 Δ756(配列番号208)、(c)MLH1 Δ754-756(配列番号209)、(d)MLH1 E34A Δ754-756(配列番号210)、(e)MLH1 1-335(配列番号211)、(f)MLH1 1-335 E34A(配列番号212)、(g)MLH1 1-335 NLS^{SV40}(配列番号213)、(h)MLH1 501-756(配列番号215)、(i)MLH1 501-753(配列番号216)、(j)MLH1 461-753(配列番号218)、又は(k)NLS^{SV40} MLH1 501-753(配列番号223)、あるいは配列番号208～213、215、216、218、222又は223のいずれかと少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は最大100%(100%を包含する)の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むポリペプチドである、請求項124に記載のポリヌクレオチド。

【請求項１２６】

napDNAbpが、ヌクレアーゼ活性Cas9ドメイン、ヌクレアーゼ不活性Cas9ドメイン、又はCas9ニッカーゼドメイン若しくはそのバリアントである、請求項113に記載のポリヌクレオチド。

【請求項１２７】

napDNAbpが、Cas9、Cas12e、Cas12d、Cas12a、Cas12b1、Cas13a、Cas12c、アルゴノートCas12b2、Cas13a、Cas12c、Cas12d、Cas12e、Cas12h、Cas12i、Cas12g、Cas12f(Cas14)、Cas12f1、Cas12j(CasΦ)、及びアルゴノートからなる群から選択され、且つ任意選択でニッカーゼ活性を有する、請求項113に記載のポリヌクレオチド。

【請求項１２８】
napDNAbpが、配列番号2、4～67、若しくは104のいずれか1つのアミノ酸配列、又は配列番号2、4～67、若しくは104のいずれか1つと少なくとも80％、85％、90％、95％、若しくは99％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項113に記載のポリヌクレオチド。
【請求項１２９】
napDNAbpが、配列番号2(すなわち、PE1及びPE2のnapDNAbp)のアミノ酸配列、又は配列番号2と少なくとも80％、85％、90％、95％、若しくは99％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項113に記載のポリヌクレオチド。
【請求項１３０】
ポリメラーゼがDNA依存性DNAポリメラーゼ又はRNA依存性DNAポリメラーゼである、請求項113に記載のポリヌクレオチド。
【請求項１３１】
ポリメラーゼが逆転写酵素である、請求項113に記載のポリヌクレオチド。
【請求項１３２】
逆転写酵素が、配列番号69～98のいずれか1つのアミノ酸配列、又は配列番号69～98のいずれか1つと少なくとも80％、85％、90％、95％、若しくは99％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項131に記載のポリヌクレオチド。
【請求項１３３】
napDNAbp及びプライム編集因子のポリメラーゼが、リンカーによって連結されて融合タンパク質を形成する、請求項113に記載のポリヌクレオチド。
【請求項１３４】
リンカーが、配列番号102若しくは118～131のいずれか1つのアミノ酸配列、又は配列番号102若しくは118～131のいずれか1つと少なくとも80％、85％、90％、95％若しくは99％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項133に記載のポリヌクレオチド。
【請求項１３５】
リンカーが、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49又は50アミノ酸長である、請求項133に記載のポリヌクレオチド。
【請求項１３６】
ポリヌクレオチドがDNAベクターである、請求項113に記載のポリヌクレオチド。
【請求項１３７】
DNAベクターがAAV又はレンチウイルスDNAベクターである、請求項136に記載のポリヌクレオチド。
【請求項１３８】
AAVベクターが血清型1、2、3、4、5、6、7、8、9又は10である、請求項137に記載のポリヌクレオチド。
【請求項１３９】
融合タンパク質としてのプライム編集因子が、第2のリンカーによってDNAミスマッチ修復経路の阻害剤に更に結合されている、請求項133に記載のポリヌクレオチド。
【請求項１４０】
第2のリンカーが自己加水分解性リンカーを含む、請求項139に記載のポリヌクレオチド。
【請求項１４１】
第2のリンカーが、配列番号102、118～131、若しくは233～236のいずれか1つのアミノ酸配列、又は配列番号102、118～131、若しくは233～236のいずれか1つと少なくとも80％、85％、90％、95％、若しくは99％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項139に記載のポリヌクレオチド。

【請求項１４２】
第2のリンカーが、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49又は50アミノ酸長である、請求項139に記載のポリヌクレオチド。
【請求項１４３】
標的部位にインストールされた核酸分子に対する1つ以上の修飾が、1つ以上のトランジション、1つ以上のトランスバージョン、1つ以上の挿入、1つ以上の欠失、又は1つ以上の逆位を含む、請求項113に記載のポリヌクレオチド。
【請求項１４４】
1つ以上のトランジションが、(a)TからC;(b)AからG;(c)CからT;及び(d)GからAからなる群から選択される、請求項143に記載のポリヌクレオチド。
【請求項１４５】
1つ以上のトランスバージョンが、(a)TからA;(b)TからG;(c)CからG;(d)CからA;(e)AからT;(f)AからC;(g)GからC;及び(h)GからTからなる群から選択される、請求項143に記載のポリヌクレオチド。
【請求項１４６】
1つ以上の修飾が、(1)G:C塩基対をT:A塩基対に、(2)G:C塩基対をA:T塩基対に、(3)G:C塩基対をC:G塩基対に、(4)T:A塩基対をG:C塩基対に、(5)T:A塩基対をA:T塩基対に、(6)T:A塩基対をC:G塩基対に、(7)C:G塩基対をG:C塩基対に、(8)C:G塩基対をT:A塩基対に、(9)C:G塩基対をA:T塩基対に、(10)A:T塩基対をT:A塩基対に、(11)A:T塩基対をG:C塩基対に、又は(12)A:T塩基対をC:G塩基対に変更することを含む、請求項113に記載のポリヌクレオチド。
【請求項１４７】
1つ以上の修飾が、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24又は25ヌクレオチドの挿入又は欠失を含む、請求項113に記載のポリヌクレオチド。
【請求項１４８】
1つ以上の修飾が、疾患関連遺伝子に対する修正を含む、請求項113に記載のポリヌクレオチド。
【請求項１４９】
疾患関連遺伝子が、以下からなる群:心疾患;高血圧;アルツハイマー病;関節炎;糖尿病;癌;及び肥満から選択される多遺伝子性障害に関連される、請求項148に記載のポリヌクレオチド。
【請求項１５０】
疾患関連遺伝子が、アデノシンデアミナーゼ(ADA)欠損症;α1アンチトリプシン欠損症;嚢胞性線維症;デュシェンヌ型筋ジストロフィ;ガラクトース血症;ヘモクロマトーシス;ハンチントン病;メープルシロップ尿症;マルファン症候群;神経線維腫症1型;先天性爪甲厚膜;フェニルケトン尿症;重度の複合免疫不全;鎌状赤血球症;スミス・レムリ・オピッツ症候群;トリヌクレオチド反復障害;プリオン病;及びテイ・サックス病からなる群から選択される一遺伝子性障害に関連される、請求項148に記載のポリヌクレオチド。
【請求項１５１】
請求項113～150のいずれか一項に記載のポリヌクレオチドを含む細胞であって、任意選択で、哺乳動物細胞、非ヒト霊長類細胞又はヒト細胞である、前記細胞。
【請求項１５２】
請求項41～80のいずれか一項に記載の組成物、又は請求項113～151のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド、又は請求項151に記載の細胞、及び医薬賦形剤を含む、医薬組成物。
【請求項１５３】
請求項58～112のいずれか一項に記載の組成物又は請求項113～150のいずれか一項

に記載のポリヌクレオチドと、医薬賦形剤と、プライム編集によってDNA標的部位を編集するための説明書と、を含むキット。

【請求項１５４】

核酸プログラム可能DNA結合タンパク質(napDNAbp)をコードする第1の核酸配列、ポリメラーゼをコードする第2の核酸配列、及びDNAミスマッチ修復経路の阻害剤をコードする第3の核酸配列を含む、組成物。

【請求項１５５】

組成物が、プライム編集ガイドRNA(pegRNA)又はpegRNAをコードする核酸配列を更に含み、pegRNAは、スペーサ配列、gRNAコア、並びにDNA合成鋳型及びプライマー結合部位(PBS)を含む伸長アームを含み、スペーサ配列は、二本鎖標的DNA配列の標的鎖と相補性の領域を含み、gRNAコアは、napDNAbpと会合し、DNA合成鋳型は、二本鎖標的DNA配列の非標的鎖と相補性の領域、及び、標的鎖二本鎖標的DNA配列と比較して1つ以上のヌクレオチド編集を含み、且つプライマー結合部位は、二本鎖標的DNA配列の非標的鎖と相補性の領域を含む、請求項154に記載の組成物。

【請求項１５６】

第1及び第2の核酸配列が単一ポリヌクレオチド上にある、請求項154に記載の組成物。

【請求項１５７】

第1、第2及び第3の核酸配列が単一ポリヌクレオチド上にある、請求項154に記載の組成物。

【請求項１５８】

第1及び第2の核酸配列が、napDNAbp-DNAポリメラーゼ融合タンパク質をコードするように連結されている、請求項157に記載の組成物。

【請求項１５９】

第1及び第2の核酸配列が、napDNAbp-DNAポリメラーゼ融合タンパク質をコードするように連結され、第3の核酸配列が、リンカー核酸配列を介して第1又は第2の核酸配列に連結され、任意選択で、リンカー核酸配列は、ペプチドリンカーをコードし、任意選択で、ペプチドリンカーは、自己加水分解性リンカーであり、任意選択で、自己加水分解性リンカーは、T2AリンカーまたはP2Aリンカーであり、任意選択で、自己加水分解性リンカーは、配列番号102、118～131又は233～236のいずれか1つのアミノ酸配列、又は配列番号102、118～131又は233～236のいずれか1つと少なくとも80％、85％、90％、95％又は99％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項158に記載の組成物。

【請求項１６０】

単一ポリヌクレオチドがDNAベクターの一部である、請求項156又は157に記載の組成物。

【請求項１６１】

単一ポリヌクレオチドがmRNA配列の一部である、請求項156又は157に記載の組成物。

【請求項１６２】

DNAベクターがAAV又はレンチウイルスDNAベクターであり、任意選択で、DNAベクターは、プロモータを更に含む、請求項160に記載の組成物。

【請求項１６３】

mRNA配列がプロモータを更に含む、請求項161に記載の組成物。

【請求項１６４】

プライム編集によって核酸分子を編集するための方法であって、核酸分子をプライム編集因子及びプライム編集ガイドRNA(pegRNA)と接触させることを含み、プライム編集因子は、核酸プログラム可能DNA結合タンパク質及びDNAポリメラーゼを含み、pegRNAは、スペーサ配列、gRNAコア、並びにDNA合成鋳型及びプライマー結合部位(PBS)を含む伸長アームを含み、DNA合成鋳型は、核酸分子上の標的部位の内因性配列に対する3

つ以上の連続するヌクレオチドミスマッチを含み、3つ以上の連続するヌクレオチドミスマッチは、(i)突然変異(例として、疾患関連変異)を修正するx個の連続するヌクレオチドの挿入、欠失又は置換、及び(ii)x個の連続するヌクレオチドに直接隣接するy個の連続するヌクレオチドの挿入、欠失又は置換を含み、y個の連続するヌクレオチドの挿入、欠失又は置換は、サイレント突然変異であり、(x＋y)は3以上の整数であり、yは1以上の整数であり、サイレント変異(複数可)を含めることは、効率を高め、意図しないインデル頻度を低下させ、及び/又はプライム編集による編集結果の純度を改善する、前記方法。

【請求項１６５】

3つ以上の連続するヌクレオチドのミスマッチのうちの少なくとも一つが、核酸分子から発現されるタンパク質のアミノ酸配列の変化をもたらし、残りの3つ以上の連続するヌクレオチドのミスマッチのうちの少なくとも一つがサイレント変異である、請求項164に記載の方法。

【請求項１６６】

サイレント変異が、標的核酸分子のコード領域内にある、請求項165に記載の方法。

【請求項１６７】

サイレント変異が、編集されていない核酸分子と同じアミノ酸をコードする1つ以上の代替コドンを核酸分子に導入する、請求項166に記載の方法。

【請求項１６８】

サイレント変異が、標的核酸分子の非コード領域内にある、請求項165に記載の方法。

【請求項１６９】

サイレント変異が、核酸分子上の標的部位のスプライシング、遺伝子調節、RNA寿命、又は他の生物学的特性に影響を及ぼさない、請求項168に記載の方法。

【請求項１７０】

pegRNAのDNA合成鋳型が、核酸分子上の標的部位の内因性配列と比較して、4つ以上、5つ以上、6つ以上、7つ以上、8つ以上、9つ以上、又は10個以上の連続するヌクレオチドミスマッチを含む、請求項164～169のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１７１】

3つ以上の連続するヌクレオチドのミスマッチが、DNAミスマッチ修復経路による補正を回避する、請求項164～170のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１７２】

プライム編集効率が、核酸分子上の標的部位の内因性配列に対してただ1つの連続するヌクレオチドミスマッチを含むDNA合成鋳型を含むpegRNAを使用する方法と比較して、少なくとも1.5倍、少なくとも2.0倍、少なくとも2.5倍、少なくとも3.0倍、少なくとも3.5倍、少なくとも4.0倍、少なくとも4.5倍、少なくとも5.0倍、少なくとも5.5倍、少なくとも6.0倍、少なくとも6.5倍、少なくとも7.0倍、少なくとも7.5倍、少なくとも8.0倍、少なくとも8.5倍、少なくとも9.0倍、少なくとも9.5倍、少なくとも10.0倍、少なくとも11倍、少なくとも12倍、少なくとも13倍、少なくとも14倍、少なくとも15倍、少なくとも16倍、少なくとも17倍、少なくとも18倍、少なくとも19倍、少なくとも20倍、少なくとも21倍、少なくとも22倍、少なくとも23倍、少なくとも24倍、少なくとも25倍、少なくとも26倍、少なくとも27倍、少なくとも28倍、少なくとも29倍、少なくとも30倍、少なくとも31倍、少なくとも32倍、少なくとも33倍、少なくとも34倍、少なくとも35倍、少なくとも36倍、少なくとも37倍、少なくとも38倍、少なくとも39倍、少なくとも40倍、少なくとも41倍、少なくとも42倍、少なくとも43倍、少なくとも44倍、少なくとも45倍、少なくとも46倍、少なくとも47倍、少なくとも48倍、少なくとも49倍、少なくとも50倍、少なくとも51倍、少なくとも52倍、少なくとも53倍、少なくとも54倍、少なくとも55倍、少なくとも56倍、少なくとも57倍、少なくとも58倍、少なくとも59倍、少なくとも60倍、少なくとも61倍、少なくとも62倍、少なくとも63倍、少なくとも64倍、少なくとも65倍、少なくとも66倍、少なくとも67倍、少なくとも68倍、少なくとも69倍、少なくとも70倍、少なくとも71倍、少なくとも72倍、少なくとも73倍、少なくとも74倍、又は少なくとも75倍増加される、請求項

１６４～１７１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１７３】
インデル形成の頻度が、核酸分子上の標的部位の内因性配列に対してただ1つの連続するヌクレオチドミスマッチを含むDNA合成鋳型を含むpegRNAを使用する方法と比較して、少なくとも1.5倍、少なくとも2.0倍、少なくとも2.5倍、少なくとも3.0倍、少なくとも3.5倍、少なくとも4.0倍、少なくとも4.5倍、少なくとも5.0倍、少なくとも5.5倍、少なくとも6.0倍、少なくとも6.5倍、少なくとも7.0倍、少なくとも7.5倍、少なくとも8.0倍、少なくとも8.5倍、少なくとも9.0倍、少なくとも9.5倍、少なくとも10.0倍、少なくとも11倍、少なくとも12倍、少なくとも13倍、少なくとも14倍、少なくとも15倍、少なくとも16倍、少なくとも17倍、少なくとも18倍、少なくとも19倍、少なくとも20倍、少なくとも21倍、少なくとも22倍、少なくとも23倍、少なくとも24倍、少なくとも25倍、少なくとも26倍、少なくとも27倍、少なくとも28倍、少なくとも29倍、少なくとも30倍、少なくとも31倍、少なくとも32倍、少なくとも33倍、少なくとも34倍、少なくとも35倍、少なくとも36倍、少なくとも37倍、少なくとも38倍、少なくとも39倍、少なくとも40倍、少なくとも41倍、少なくとも42倍、少なくとも43倍、少なくとも44倍、少なくとも45倍、少なくとも46倍、少なくとも47倍、少なくとも48倍、少なくとも49倍、少なくとも50倍、少なくとも51倍、少なくとも52倍、少なくとも53倍、少なくとも54倍、少なくとも55倍、少なくとも56倍、少なくとも57倍、少なくとも58倍、少なくとも59倍、少なくとも60倍、少なくとも61倍、少なくとも62倍、少なくとも63倍、少なくとも64倍、少なくとも65倍、少なくとも66倍、少なくとも67倍、少なくとも68倍、少なくとも69倍、少なくとも70倍、少なくとも71倍、少なくとも72倍、少なくとも73倍、少なくとも74倍、又は少なくとも75倍減少される、請求項１６４～１７１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１７４】
プライム編集によって核酸分子を編集するための方法であって、核酸分子をプライム編集因子及びpegRNAと接触させることを含み、pegRNAの伸長アームが、核酸分子上の標的部位の内因性配列に対して10個以上のヌクレオチドの挿入又は欠失を含むDNA合成テンプレートを含む、前記方法。
【請求項１７５】
DNA合成鋳型が、核酸分子上の標的部位の内因性配列に対して、11個以上のヌクレオチド、12個以上のヌクレオチド、13個以上のヌクレオチド、14個以上のヌクレオチド、15個以上のヌクレオチド、16個以上のヌクレオチド、17個以上のヌクレオチド、18個以上のヌクレオチド、19個以上のヌクレオチド、20個以上のヌクレオチド、21個以上のヌクレオチド、22個以上のヌクレオチド、23個以上のヌクレオチド、24個以上のヌクレオチド、又は25個以上のヌクレオチドの挿入又は欠失を含む、請求項174に記載の方法。
【請求項１７６】
DNA合成鋳型が、核酸分子上の標的部位の内因性配列に対して15個以上のヌクレオチドの挿入又は欠失を含む、請求項175に記載の方法。
【請求項１７７】
核酸分子上の標的部位の内因性配列に対して10以上のヌクレオチドの挿入又は欠失が、DNAミスマッチ修復経路による補正を回避する、請求項174～176のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１７８】
プライム編集効率が、核酸分子上の標的部位の内因性配列と比較して10ヌクレオチド未満の挿入又は欠失を含むDNA合成鋳型を含むpegRNAを使用する方法と比較して、少なくとも1.5倍、少なくとも2.0倍、少なくとも2.5倍、少なくとも3.0倍、少なくとも3.5倍、少なくとも4.0倍、少なくとも4.5倍、少なくとも5.0倍、少なくとも5.5倍、少なくとも6.0倍、少なくとも6.5倍、少なくとも7.0倍、少なくとも7.5倍、少なくとも8.0倍、少なくとも8.5倍、少なくとも9.0倍、少なくとも9.5倍、又は少なくとも10.0倍

増加される、請求項174～176のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１７９】
インデル形成の頻度が、核酸分子上の標的部位の内因性配列に対して10ヌクレオチド未満の挿入又は欠失を含むDNA合成鋳型を含むpegRNAを使用する方法と比較して、少なくとも1.5倍、少なくとも2.0倍、少なくとも2.5倍、少なくとも3.0倍、少なくとも3.5倍、少なくとも4.0倍、少なくとも4.5倍、少なくとも5.0倍、少なくとも5.5倍、少なくとも6.0倍、少なくとも6.5倍、少なくとも7.0倍、少なくとも7.5倍、少なくとも8.0倍、少なくとも8.5倍、少なくとも9.0倍、少なくとも9.5倍、少なくとも10.0倍、少なくとも11倍、少なくとも12倍、少なくとも13倍、少なくとも14倍、少なくとも15倍、少なくとも16倍、少なくとも17倍、少なくとも18倍、少なくとも19倍、少なくとも20倍、少なくとも21倍、少なくとも22倍、少なくとも23倍、少なくとも24倍、少なくとも25倍、少なくとも26倍、少なくとも27倍、少なくとも28倍、少なくとも29倍、少なくとも30倍、少なくとも31倍、少なくとも32倍、少なくとも33倍、少なくとも34倍、少なくとも35倍、少なくとも36倍、少なくとも37倍、少なくとも38倍、少なくとも39倍、少なくとも40倍、少なくとも41倍、少なくとも42倍、少なくとも43倍、少なくとも44倍、少なくとも45倍、少なくとも46倍、少なくとも47倍、少なくとも48倍、少なくとも49倍、少なくとも50倍、少なくとも51倍、少なくとも52倍、少なくとも53倍、少なくとも54倍、少なくとも55倍、少なくとも56倍、少なくとも57倍、少なくとも58倍、少なくとも59倍、少なくとも60倍、少なくとも61倍、少なくとも62倍、少なくとも63倍、少なくとも64倍、少なくとも65倍、少なくとも66倍、少なくとも67倍、少なくとも68倍、少なくとも69倍、少なくとも70倍、少なくとも71倍、少なくとも72倍、少なくとも73倍、少なくとも74倍、又は少なくとも75倍減少される、請求項174～176のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１８０】
プライム編集によって核酸分子を編集するためのプライム編集ガイドRNA(pegRNA)であって、pegRNAは、スペーサ配列と、gRNAコアと、DNA合成鋳型及びプライマー結合部位(PBS)を含む伸長アームとを含み、DNA合成鋳型は、核酸分子上の標的部位の内因性配列に対する3つ以上の連続するヌクレオチドミスマッチを含み、3つ以上の連続するヌクレオチドミスマッチは、(i)突然変異(例として、疾患関連変異)を補正するx個のヌクレオチドの挿入、欠失、又は置換と、(ii)x個のヌクレオチドに直接隣接するy個のヌクレオチドの挿入、欠失、又は置換とを含み、y個のヌクレオチドの挿入、欠失、又は置換は、サイレント突然変異であり、(x＋y) は、3以上の整数であり、yは、1以上の整数であり、サイレント突然変異(複数可)を含めることは、効率を増加させ、意図しないインデル頻度を低下させ、及び/又はプライム編集による編集結果の純度を改善する、前記プライム編集ガイドRNA(pegRNA)。
【請求項１８１】
3つ以上の連続するヌクレオチドのミスマッチのうちの少なくとも一つが、核酸分子から発現されるタンパク質のアミノ酸配列の変化をもたらし、残りの3つ以上の連続するヌクレオチドのミスマッチのうちの少なくとも一つがサイレント変異である、請求項180に記載のpegRNA。
【請求項１８２】
サイレント変異が、標的核酸分子のコード領域内にある、請求項181に記載のpegRNA。
【請求項１８３】
サイレント変異が、編集されていない核酸分子と同じアミノ酸をコードする1つ以上の代替コドンを核酸分子に導入する、請求項182に記載のpegRNA。
【請求項１８４】
サイレント変異が、標的核酸分子の非コード領域内にある、請求項181に記載のpegRNA。
【請求項１８５】

サイレント変異が、スプライシング、遺伝子調節、RNA寿命、又は核酸分子上の標的部位の他の生物学的特性に影響を及ぼさない核酸分子の領域内にある、請求項183に記載のpegRNA。

【請求項１８６】

pegRNAの伸長アームが、核酸分子上の標的部位の内因性配列と比較して、4つ以上、5つ以上、6つ以上、7つ以上、8つ以上、9つ以上、又は10個以上の連続するヌクレオチドミスマッチを含む、請求項180～185のいずれか一項に記載のpegRNA。

【請求項１８７】

3つ以上の連続するヌクレオチドのミスマッチが、DNAミスマッチ修復経路を回避する、請求項180～186のいずれか一項に記載のpegRNA。

【請求項１８８】

プライム編集におけるpegRNAの使用が、核酸分子上の標的部位の内因性配列に対してただ1つの連続するヌクレオチドミスマッチを含むDNA合成鋳型を含むpegRNAに対して、プライム編集効率の少なくとも、少なくとも1.5倍、少なくとも2.0倍、少なくとも2.5倍、少なくとも3.0倍、少なくとも3.5倍、少なくとも4.0倍、少なくとも4.5倍、少なくとも5.0倍、少なくとも5.5倍、少なくとも6.0倍、少なくとも6.5倍、少なくとも7.0倍、少なくとも7.5倍、少なくとも8.0倍、少なくとも8.5倍、少なくとも9.0倍、少なくとも9.5倍、少なくとも10.0倍、少なくとも11倍、少なくとも12倍、少なくとも13倍、少なくとも14倍、少なくとも15倍、少なくとも16倍、少なくとも17倍、少なくとも18倍、少なくとも19倍、少なくとも20倍、少なくとも21倍、少なくとも22倍、少なくとも23倍、少なくとも24倍、少なくとも25倍、少なくとも26倍、少なくとも27倍、少なくとも28倍、少なくとも29倍、少なくとも30倍、少なくとも31倍、少なくとも32倍、少なくとも33倍、少なくとも34倍、少なくとも35倍、少なくとも36倍、少なくとも37倍、少なくとも38倍、少なくとも39倍、少なくとも40倍、少なくとも41倍、少なくとも42倍、少なくとも43倍、少なくとも44倍、少なくとも45倍、少なくとも46倍、少なくとも47倍、少なくとも48倍、少なくとも49倍、少なくとも50倍、少なくとも51倍、少なくとも52倍、少なくとも53倍、少なくとも54倍、少なくとも55倍、少なくとも56倍、少なくとも57倍、少なくとも58倍、少なくとも59倍、少なくとも60倍、少なくとも61倍、少なくとも62倍、少なくとも63倍、少なくとも64倍、少なくとも65倍、少なくとも66倍、少なくとも67倍、少なくとも68倍、少なくとも69倍、少なくとも70倍、少なくとも71倍、少なくとも72倍、少なくとも73倍、少なくとも74倍、又は少なくとも75倍増加をもたらす、請求項180～186のいずれか一項に記載のpegRNA。

【請求項１８９】

プライム編集におけるpegRNAの使用が、核酸分子上の標的部位の内因性配列と比較して、ただ1つの連続するヌクレオチドミスマッチを含むDNA合成鋳型を含むpegRNAと比較して、インデル形成の頻度を少なくとも1.5倍、少なくとも2.0倍、少なくとも2.5倍、少なくとも3.0倍、少なくとも3.5倍、少なくとも4.0倍、少なくとも4.5倍、少なくとも5.0倍、少なくとも5.5倍、少なくとも6.0倍、少なくとも6.5倍、少なくとも7.0倍、少なくとも7.5倍、少なくとも8.0倍、少なくとも8.5倍、少なくとも9.0倍、少なくとも9.5倍、又は少なくとも10.0倍減少させる、請求項180～186のいずれか一項に記載のpegRNA。

【請求項１９０】

請求項180～189のいずれか一項に記載のpegRNA及びプライム編集因子を含むプライム編集因子システムであって、プライム編集因子は、napDNAbp及びポリメラーゼを含む、前記プライム編集因子システム。

【請求項１９１】

DNAミスマッチ修復経路の阻害剤を更に含む、請求項190に記載のプライム編集因子システム。

【請求項１９２】

(i)核酸プログラム可能DNA結合タンパク質(napDNAbp)及び(ii)DNAポリメラーゼ

を含む融合タンパク質を含む、プライム編集因子であって、napDNAbpは、配列番号2に示される野生型Cas9と比較して、R221Kアミノ酸置換、N39Kアミノ酸置換、及びHNHドメインヌクレアーゼ活性を不活性化するアミノ酸置換又はその対応するアミノ酸置換を含むCas9ニッカーゼ(nCas9)である、前記プライム編集因子。

【請求項１９３】

nCas9が、配列番号2に示される野生型Cas9と比較して、R221K、N39K及びH840Aアミノ酸置換を含む、請求項192に記載のプライム編集因子。

【請求項１９４】

nCas9及びDNAポリメラーゼがリンカーによって連結されており、任意選択で、リンカーは、配列番号X5の配列を含み、任意選択で、プライム編集因子がN末端にSV40 NLSを更に含み、任意選択で、プライム編集因子がC末端にSV40 NLS及び/又はc-Myc NLSを更に含む、請求項193に記載のプライム編集因子。

【請求項１９５】

配列番号99のアミノ酸配列、又は配列番号99と少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は少なくとも100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項192に記載のプライム編集因子。

【請求項１９６】

請求項192～195のいずれか一項に記載のプライム編集因子及びDNAミスマッチ修復経路の阻害剤を含む、プライム編集因子システム。

【請求項１９７】

請求項192～195のいずれか一項に記載のプライム編集因子及びプライム編集ガイドRNA(pegRNA)を含む、プライム編集因子システム。

【請求項１９８】

請求項192～195のいずれか一項に記載のプライム編集因子をコードするポリヌクレオチド。

【請求項１９９】

ポリヌクレオチドがDNAである、請求項198に記載のポリヌクレオチド。

【請求項２００】

ポリヌクレオチドがmRNAである、請求項198に記載のポリヌクレオチド。

【請求項２０１】

任意選択で、融合タンパク質の発現がプロモータの制御下にあり、任意選択で、プロモータは、U6プロモータである、請求項198に記載のポリヌクレオチドを含むベクター。

【請求項２０２】

(a)(i)核酸プログラム可能DNA結合タンパク質(napDNAbp)及び(ii)DNAポリメラーゼを含むプライム編集因子、並びに(b)DNAミスマッチ修復経路の阻害剤を含む、部位特異的ゲノム修飾のためのプライム編集因子システム。

【請求項２０３】

DNAミスマッチ修復経路の阻害剤が、DNAミスマッチ修復経路の1つ以上のタンパク質を阻害する、請求項202に記載のプライム編集因子システム。

【請求項２０４】

1つ以上のタンパク質が、MLH1、PMS2(又はMutLアルファ)、PMS1(又はMutLベータ)、MLH3(又はMutLガンマ)、MutSアルファ(MSH2-MSH6)、MutSベータ(MSH2-MSH3)、MSH2、MSH6、PCNA、RFC、EXO1、POLδ及びPCNAからなる群から選択される、請求項203に記載のプライム編集因子システム。

【請求項２０５】

1つ以上のタンパク質がMLH1である、請求項203に記載のプライム編集因子システム。

【請求項２０６】

MLH1が、配列番号204のアミノ酸配列、又は配列番号204と少なくとも70%、少な

くとも75％、少なくとも80％、少なくとも85％、少なくとも90％、少なくとも95％、少なくとも96％、少なくとも97％、少なくとも98％、少なくとも99％又は最大100％(100％を包含する)の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項205に記載のプライム編集因子システム。

【請求項２０７】

阻害剤が、DNAミスマッチ修復経路の1つ以上のタンパク質の活性を阻害する抗体である、請求項202に記載のプライム編集因子システム。

【請求項２０８】

阻害剤が、DNAミスマッチ修復経路の1つ以上のタンパク質の活性を阻害する小分子である、請求項202に記載のプライム編集因子システム。

【請求項２０９】

阻害剤が、DNAミスマッチ修復経路の1つ以上のタンパク質の活性を阻害する低分子干渉RNA(siRNA)又は低分子非コードマイクロRNAである、請求項202に記載のプライム編集因子システム。

【請求項２１０】

阻害剤が、野生型MMRタンパク質の活性を阻害するMMRタンパク質のドミナントネガティブバリアントである、請求項202に記載のプライム編集因子システム。

【請求項２１１】

阻害剤が、MLH1を阻害するMLH1のドミナントネガティブバリアントである、請求項202に記載のプライム編集因子システム。

【請求項２１２】

ドミナントネガティブバリアントが、(a)MLH1 E34A(配列番号222)、(b)MLH1 Δ756(配列番号208)、(c)MLH1 Δ754-756(配列番号209)、(d)MLH1 E34A Δ754-756(配列番号210)、(e)MLH1 1-335(配列番号211)、(f)MLH1 1-335 E34A(配列番号212)、(g)MLH1 1-335 NLS^{SV40}(配列番号213)、(h)MLH1 501-756(配列番号215)、(i)MLH1 501-753(配列番号216)、(j)MLH1 461-753(配列番号218)、又は(k)NLS^{SV40} MLH1 501-753(配列番号223)、あるいは配列番号208～213、215、216、218、222又は223のいずれかと少なくとも70％、少なくとも75％、少なくとも80％、少なくとも85％、少なくとも90％、少なくとも95％、少なくとも96％、少なくとも97％、少なくとも98％、少なくとも99％、又は最大100％(100％を包含する)の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むポリペプチドである、請求項202に記載のプライム編集因子システム。

【請求項２１３】

napDNAbpが、ヌクレアーゼ活性Cas9ドメイン、ヌクレアーゼ不活性Cas9ドメイン、又はCas9ニッカーゼドメイン若しくはそのバリアントである、請求項202に記載のプライム編集因子システム。

【請求項２１４】

napDNAbpが、Cas9、Cas12e、Cas12d、Cas12a、Cas12b1、Cas13a、Cas12c、アルゴノートCas12b2、Cas13a、Cas12c、Cas12d、Cas12e、Cas12h、Cas12i、Cas12g、Cas12f(Cas14)、Cas12f1、Cas12j(CasΦ)、及びアルゴノートからなる群から選択され、且つ任意選択でニッカーゼ活性を有する、請求項202に記載のプライム編集因子システム。

【請求項２１５】

napDNAbpが、配列番号2、4～67、104のいずれか1つのアミノ酸配列、又は配列番号2、4～67、104のいずれか1つと少なくとも80％、85％、90％、95％、若しくは99％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項202に記載のプライム編集因子システム。

【請求項２１６】

napDNAbpが、配列番号2(すなわち、PE1及びPE2のnapDNAbp)のアミノ酸配列、又は配列番号2と少なくとも80％、85％、90％、95％、若しくは99％の配列同一性を

有するアミノ酸配列を含む、請求項202に記載のプライム編集因子システム。
【請求項２１７】
ポリメラーゼがDNA依存性DNAポリメラーゼ又はRNA依存性DNAポリメラーゼである、請求項202に記載のプライム編集因子システム。
【請求項２１８】
ポリメラーゼが逆転写酵素である、請求項202に記載のプライム編集因子システム。
【請求項２１９】
逆転写酵素が、配列番号69～98のいずれか1つのアミノ酸配列、又は配列番号69～98のいずれか1つと少なくとも80%、85%、90%、95%、若しくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項218に記載のプライム編集因子システム。
【請求項２２０】
napDNAbpとプライム編集因子のポリメラーゼとがリンカーによって連結されて融合タンパク質を形成し、任意選択で、阻害剤が第2のリンカーによってnapDNAbp又はポリメラーゼのいずれかに連結されている、請求項202に記載のプライム編集因子システム。
【請求項２２１】
リンカー及び/又は第2のリンカーが、配列番号102若しくは118～131のいずれか1つのアミノ酸配列、又は配列番号102若しくは118～131のいずれか1つと少なくとも80%、85%、90%、95%若しくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項220に記載のプライム編集因子システム。
【請求項２２２】
リンカー及び/又は第2のリンカーが、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、38、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49又は50アミノ酸長である、請求項220に記載のプライム編集因子システム。
【請求項２２３】
プライム編集因子が、配列番号100のPE1、又は配列番号100と少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも99%、若しくは最大100%の配列同一性を有するアミノ酸配列である、請求項202に記載のプライム編集因子システム。
【請求項２２４】
プライム編集因子が、配列番号107のPE2、又は配列番号107と少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも99%、若しくは最大100%の配列同一性を有するアミノ酸配列である、請求項202に記載のプライム編集因子システム。
【請求項２２５】
プライム編集因子が、配列番号100のPE1、又は配列番号100と少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも99%、若しくは最大100%の配列同一性を有するアミノ酸配列であり、且つ阻害剤が、MLH1を阻害するMLH1のドミナントネガティブバリアントである、請求項202に記載のプライム編集因子システム。
【請求項２２６】
MLH1のドミナントネガティブバリアントが、(a)MLH1 E34A(配列番号222)、(b)MLH1 Δ756(配列番号208)、(c)MLH1 Δ754-756(配列番号209)、(d)MLH1 E34A Δ754-756(配列番号210)、(e)MLH1 1-335(配列番号211)、(f)MLH1 1-335 E34A(配列番号212)、(g)MLH1 1-335 NLS^{SV40}(配列番号213)、(h)MLH1 501-756(配列番号215)、(i)MLH1 501-753(配列番号216)、(j)MLH1 461-753(配列番号218)、又は(k)NLS^{SV40} MLH1 501-753(配列番号223)、あるいは配列番号208～213、215、216、218、222又は223のいずれかと少なくとも70%、少なくとも

75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は最大100%(100%を包含する)の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むポリペプチドである、請求項225に記載のプライム編集因子システム。

プライム編集因子が、配列番号107のPE2、又は配列番号107と少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも99%、又は最大100%(100%を包含する)の配列同一性を有するアミノ酸配列であり、且つ阻害剤が、MLH1を阻害するMLH1のドミナントネガティブバリアントである、請求項145に記載のプライム編集因子システム。

【請求項227】

プライム編集因子が、配列番号107のPE2、又は配列番号107と少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも99%、若しくは最大100%の配列同一性を有するアミノ酸配列であり、且つ阻害剤が、MLH1を阻害するMLH1のドミナントネガティブバリアントである、請求項202に記載のプライム編集因子システム。

【請求項228】

MLH1のドミナントネガティブバリアントが、(a)MLH1 E34A(配列番号222)、(b)MLH1 Δ756(配列番号208)、(c)MLH1 Δ754-756(配列番号209)、(d)MLH1 E34A Δ754-756(配列番号210)、(e)MLH1 1-335(配列番号211)、(f)MLH1 1-335 E34A(配列番号212)、(g)MLH1 1-335 NLS^{SV40}(配列番号213)、(h)MLH1 501-756(配列番号215)、(i)MLH1 501-753(配列番号216)、(j)MLH1 461-753(配列番号218)、又は(k)NLS^{SV40} MLH1 501-753(配列番号223)、あるいは配列番号208～213、215、216、218、222又は223のいずれかと少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は最大100%(100%を包含する)の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むポリペプチドである、請求項227に記載のプライム編集因子システム。

【請求項229】

プライム編集因子が、配列番号107のPE2、又は配列番号107と少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも99%、若しくは最大100%の配列同一性を有するアミノ酸配列であり、且つ阻害剤が、MLH1を阻害するMLH1のドミナントネガティブバリアントである、請求項202に記載のプライム編集因子システム。

【請求項230】

DNAポリメラーゼが逆転写酵素である、請求項202に記載のプライム編集因子システム。

【請求項231】

逆転写酵素がレトロウイルス逆転写酵素である、請求項230に記載のプライム編集因子システム。

【請求項232】

逆転写酵素がRNase活性を欠く、請求項230に記載のプライム編集因子システム。

【請求項233】

逆転写酵素がモロニーマウス白血病ウイルス逆転写酵素(MMLV-RT)である、請求項230に記載のプライム編集因子システム。

【請求項234】

MMLV-RTが、配列番号89及び701～716からなる群から選択される配列と少なくとも85%の同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項233に記載のプライム編集因子システム。

【請求項235】

napDNAbpがCRISPR関連(Cas)ヌクレアーゼである、請求項202に記載のプライム

編集因子システム。
【請求項２３６】
napDNAbpがCas9ヌクレアーゼドメインを含む、請求項235に記載のプライム編集因子システム。
【請求項２３７】
Cas9ヌクレアーゼドメインが、配列番号18に示される野生型Streptococcus pyogenes Cas9と比較してH840X置換又は対応する置換を含むニッカーゼであり、Xがヒスチジン以外の任意のアミノ酸である、請求項236に記載のプライム編集因子システム。
【請求項２３８】
プライム編集因子のnapDNAbpと複合体を形成し、且つ標的DNA配列に結合するようにnapDNAbpをプログラミングすることができるpegRNAを更に含む、請求項202～237のいずれか一項に記載のプライム編集因子システム。
【請求項２３９】
請求項202～238のいずれか一項に記載のプライム編集因子システム又はその構成要素をコードする核酸分子。
【請求項２４０】
DNAミスマッチ修復経路を回避するのに十分な条件下で、二本鎖標的DNA配列に少なくとも15bp長のヌクレオチド編集を正確にインストールする方法であって、二本鎖標的DNA配列を、核酸プログラム可能DNA結合タンパク質(napDNAbp)、DNAポリメラーゼ、及びプライム編集ガイドRNA(PEgRNA)を含むプライム編集因子と接触させることを含み、PEgRNAは、二本鎖標的DNA配列の第1の鎖にハイブリダイズするスペーサ、二本鎖標的DNA配列の第2の鎖にハイブリダイズする伸長アーム、ヌクレオチド編集を含むDNA合成テンプレート、及びnapDNAbpと相互作用するgRNAコアを含み、且つPEgRNAは、二本鎖標的DNA配列にヌクレオチド編集をインストールするようにプライム編集因子に指示する、前記方法。
【請求項２４１】
ヌクレオチド編集が少なくとも15bp長の欠失である、請求項240に記載の方法。
【請求項２４２】
ヌクレオチド編集が少なくとも15bp長の挿入である、請求項240に記載の方法。
【請求項２４３】
ヌクレオチド編集が、少なくとも16bp、17bp、18bp、19bp、20bp、21bp、22bp、23bp、24bp、又は25bpの長さである、請求項240に記載の方法。
【請求項２４４】
プライム編集によって核酸分子を編集するための方法であって、核酸分子をプライム編集因子及びpegRNAと接触させ、それによって標的部位に核酸分子に対する1つ以上の修飾をインストールすることを含み、核酸分子は、DNAミスマッチ修復(MMR)経路を伴う1つ以上の遺伝子のノックアウトを含む細胞内にある、前記方法。
【請求項２４５】
方法が、核酸分子を第2鎖ニッキングgRNAと接触させることを更に含む、請求項244に記載の方法。
【請求項２４６】
プライム編集効率が、MMRを伴う1つ以上の遺伝子のノックアウトを含まない細胞において行われる方法と比較して、少なくとも1.5倍、少なくとも2.0倍、少なくとも2.5倍、少なくとも3.0倍、少なくとも3.5倍、少なくとも4.0倍、少なくとも4.5倍、少なくとも5.0倍、少なくとも5.5倍、少なくとも6.0倍、少なくとも6.5倍、少なくとも7.0倍、少なくとも7.5倍、少なくとも8.0倍、少なくとも8.5倍、少なくとも9.0倍、少なくとも9.5倍、少なくとも10.0倍、少なくとも11倍、少なくとも12倍、少なくとも13倍、少なくとも14倍、少なくとも15倍、少なくとも16倍、少なくとも17倍、少なくとも18倍、少なくとも19倍、少なくとも20倍、少なくとも21倍、少なくとも22倍、少なくとも23倍、少なくとも24倍、少なくとも25倍、少なくとも26倍、少なくとも27倍、

少なくとも28倍、少なくとも29倍、少なくとも30倍、少なくとも31倍、少なくとも32倍、少なくとも33倍、少なくとも34倍、少なくとも35倍、少なくとも36倍、少なくとも37倍、少なくとも38倍、少なくとも39倍、少なくとも40倍、少なくとも41倍、少なくとも42倍、少なくとも43倍、少なくとも44倍、少なくとも45倍、少なくとも46倍、少なくとも47倍、少なくとも48倍、少なくとも49倍、少なくとも50倍、少なくとも51倍、少なくとも52倍、少なくとも53倍、少なくとも54倍、少なくとも55倍、少なくとも56倍、少なくとも57倍、少なくとも58倍、少なくとも59倍、少なくとも60倍、少なくとも61倍、少なくとも62倍、少なくとも63倍、少なくとも64倍、少なくとも65倍、少なくとも66倍、少なくとも67倍、少なくとも68倍、少なくとも69倍、少なくとも70倍、少なくとも71倍、少なくとも72倍、少なくとも73倍、少なくとも74倍、又は少なくとも75倍増加される、請求項244に記載の方法。

【請求項２４７】

インデル形成の頻度が、MMRを伴う1つ以上の遺伝子のノックアウトを含まない細胞において行われる方法と比較して、少なくとも1.5倍、少なくとも2.0倍、少なくとも2.5倍、少なくとも3.0倍、少なくとも3.5倍、少なくとも4.0倍、少なくとも4.5倍、少なくとも5.0倍、少なくとも5.5倍、少なくとも6.0倍、少なくとも6.5倍、少なくとも7.0倍、少なくとも7.5倍、少なくとも8.0倍、少なくとも8.5倍、少なくとも9.0倍、少なくとも9.5倍、少なくとも10.0倍、少なくとも11倍、少なくとも12倍、少なくとも13倍、少なくとも14倍、少なくとも15倍、少なくとも16倍、少なくとも17倍、少なくとも18倍、少なくとも19倍、少なくとも20倍、少なくとも21倍、少なくとも22倍、少なくとも23倍、少なくとも24倍、少なくとも25倍、少なくとも26倍、少なくとも27倍、少なくとも28倍、少なくとも29倍、少なくとも30倍、少なくとも31倍、少なくとも32倍、少なくとも33倍、少なくとも34倍、少なくとも35倍、少なくとも36倍、少なくとも37倍、少なくとも38倍、少なくとも39倍、少なくとも40倍、少なくとも41倍、少なくとも42倍、少なくとも43倍、少なくとも44倍、少なくとも45倍、少なくとも46倍、少なくとも47倍、少なくとも48倍、少なくとも49倍、少なくとも50倍、少なくとも51倍、少なくとも52倍、少なくとも53倍、少なくとも54倍、少なくとも55倍、少なくとも56倍、少なくとも57倍、少なくとも58倍、少なくとも59倍、少なくとも60倍、少なくとも61倍、少なくとも62倍、少なくとも63倍、少なくとも64倍、少なくとも65倍、少なくとも66倍、少なくとも67倍、少なくとも68倍、少なくとも69倍、少なくとも70倍、少なくとも71倍、少なくとも72倍、少なくとも73倍、少なくとも74倍、又は少なくとも75倍減少される、請求項244に記載の方法。

【請求項２４８】

MMRを伴う1つ以上の遺伝子が、タンパク質MLH1、PMS2(又はMutLアルファ)、PMS1(又はMutLベータ)、MLH3(又はMutLガンマ)、MutSアルファ(MSH2-MSH6)、MutSベータ(MSH2-MSH3)、MSH2、MSH6、PCNA、RFC、EXO1、POLδ及びPCNAをコードする遺伝子からなる群から選択される、請求項244に記載の方法。

【請求項２４９】

1つ以上の遺伝子が、MLH1をコードする遺伝子である、請求項248に記載の方法。

【請求項２５０】

MLH1が、配列番号204のアミノ酸配列、又は配列番号204と少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は最大100%(100%を包含する)の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項249に記載の方法。

【請求項２５１】

プライム編集因子がnapDNAbp及びポリメラーゼを含む、請求項244に記載の方法。

【請求項２５２】

napDNAbpが、ヌクレアーゼ活性Cas9ドメイン、ヌクレアーゼ不活性Cas9ドメイン、又はCas9ニッカーゼドメイン若しくはそのバリアントである、請求項251に記載の方

法。
【請求項２５３】
napDNAbpが、Cas9、Cas12e、Cas12d、Cas12a、Cas12b1、Cas13a、Cas12c、Cas12b2、Cas13a、Cas12c、Cas12d、Cas12e、Cas12h、Cas12i、Cas12g、Cas12f(Cas14)、Cas12f1、Cas12j(CasΦ)、及びアルゴノートからなる群から選択され、且つ任意選択でニッカーゼ活性を有する、請求項251に記載の方法。
【請求項２５４】
napDNAbpが、配列番号2、4～67、若しくは99(PEmax)のいずれか1つのアミノ酸配列、又は配列番号2、4～67、若しくは99(PEmax)のいずれか1つと少なくとも80％、85％、90％、95％、若しくは99％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項251に記載の方法。
【請求項２５５】
napDNAbpが、配列番号2(すなわち、PE1及びPE2のnapDNAbp)のアミノ酸配列、又は配列番号2と少なくとも80％、85％、90％、95％、若しくは99％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項251に記載の方法。
【請求項２５６】
ポリメラーゼがDNA依存性DNAポリメラーゼ又はRNA依存性DNAポリメラーゼである、請求項251に記載の方法。
【請求項２５７】
ポリメラーゼが逆転写酵素である、請求項251に記載の方法。
【請求項２５８】
逆転写酵素が、配列番号69～98のいずれか1つのアミノ酸配列、又は配列番号69～98のいずれか1つと少なくとも80％、85％、90％、95％、若しくは99％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項257に記載の方法。
【請求項２５９】
napDNAbp及びプライム編集因子のポリメラーゼが、リンカーによって連結されて融合タンパク質を形成する、請求項251に記載の方法。
【請求項２６０】
リンカーが、配列番号102若しくは118～131のいずれか1つのアミノ酸配列、又は配列番号102若しくは118～131のいずれか1つと少なくとも80％、85％、90％、95％若しくは99％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項259に記載の方法。
【請求項２６１】
リンカーが、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、38、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49又は50アミノ酸長である、請求項259に記載の方法。
【請求項２６２】
標的部位にインストールされた核酸分子に対する1つ以上の修飾が、1つ以上のトランジション、1つ以上のトランスバージョン、1つ以上の挿入、1つ以上の欠失、又は1つ以上の逆位を含み、且つ任意選択で15bp未満である、請求項244に記載の方法。
【請求項２６３】
1つ以上のトランジションが、(a)TからC;(b)AからG;(c)CからT;及び(d)GからAからなる群から選択される、請求項262に記載の方法。
【請求項２６４】
1つ以上のトランスバージョンが、(a)TからA;(b)TからG;(c)CからG;(d)CからA;(e)AからT;(f)AからC;(g)GからC;及び(h)GからTからなる群から選択される、請求項262に記載の方法。
【請求項２６５】
1つ以上の修飾が、(1)G:C塩基対をT:A塩基対に、(2)G:C塩基対をA:T塩基対に、(3)G:C塩基対をC:G塩基対に、(4)T:A塩基対をG:C塩基対に、(5)T:A塩基対をA:T塩基対に

、(6)T:A塩基対をC:G塩基対に、(7)C:G塩基対をG:C塩基対に、(8)C:G塩基対をT:A塩基対に、(9)C:G塩基対をA:T塩基対に、(10)A:T塩基対をT:A塩基対に、(11)A:T塩基対をG:C塩基対に、又は(12)A:T塩基対をC:G塩基対に変更することを含む、請求項244に記載の方法。

【請求項２６６】

1つ以上の修飾が、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24又は25ヌクレオチドの挿入又は欠失を含む、請求項244に記載の方法。

【請求項２６７】

1つ以上の修飾が、疾患関連遺伝子に対する修正を含む、請求項244に記載の方法。

【請求項２６８】

疾患関連遺伝子が、以下からなる群:心疾患;高血圧;アルツハイマー病;関節炎;糖尿病;癌;及び肥満から選択される多遺伝子性障害に関連される、請求項267に記載の方法。

【請求項２６９】

核酸分子をプライム編集因子、pegRNA、及びp53の阻害剤と接触させ、それによって標的部位に核酸分子に対する1つ以上の修飾をインストールすることを含む、プライム編集によって核酸分子を編集するための方法。

【請求項２７０】

方法が、核酸分子を第2鎖ニッキングgRNAと接触させることを更に含む、請求項269に記載の方法。

【請求項２７１】

プライム編集効率が、p53阻害剤の存在下で、少なくとも1.5倍、少なくとも2.0倍、少なくとも2.5倍、少なくとも3.0倍、少なくとも3.5倍、少なくとも4.0倍、少なくとも4.5倍、少なくとも5.0倍、少なくとも5.5倍、少なくとも6.0倍、少なくとも6.5倍、少なくとも7.0倍、少なくとも7.5倍、少なくとも8.0倍、少なくとも8.5倍、少なくとも9.0倍、少なくとも9.5倍、少なくとも10.0倍、少なくとも11倍、少なくとも12倍、少なくとも13倍、少なくとも14倍、少なくとも15倍、少なくとも16倍、少なくとも17倍、少なくとも18倍、少なくとも19倍、少なくとも20倍、少なくとも21倍、少なくとも22倍、少なくとも23倍、少なくとも24倍、少なくとも25倍、少なくとも26倍、少なくとも27倍、少なくとも28倍、少なくとも29倍、少なくとも30倍、少なくとも31倍、少なくとも32倍、少なくとも33倍、少なくとも34倍、少なくとも35倍、少なくとも36倍、少なくとも37倍、少なくとも38倍、少なくとも39倍、少なくとも40倍、少なくとも41倍、少なくとも42倍、少なくとも43倍、少なくとも44倍、少なくとも45倍、少なくとも46倍、少なくとも47倍、少なくとも48倍、少なくとも49倍、少なくとも50倍、少なくとも51倍、少なくとも52倍、少なくとも53倍、少なくとも54倍、少なくとも55倍、少なくとも56倍、少なくとも57倍、少なくとも58倍、少なくとも59倍、少なくとも60倍、少なくとも61倍、少なくとも62倍、少なくとも63倍、少なくとも64倍、少なくとも65倍、少なくとも66倍、少なくとも67倍、少なくとも68倍、少なくとも69倍、少なくとも70倍、少なくとも71倍、少なくとも72倍、少なくとも73倍、少なくとも74倍、又は少なくとも75倍増加される、請求項269に記載の方法。

【請求項２７２】

インデル形成の頻度が、p53阻害剤の存在下で、少なくとも1.5倍、少なくとも2.0倍、少なくとも2.5倍、少なくとも3.0倍、少なくとも3.5倍、少なくとも4.0倍、少なくとも4.5倍、少なくとも5.0倍、少なくとも5.5倍、少なくとも6.0倍、少なくとも6.5倍、少なくとも7.0倍、少なくとも7.5倍、少なくとも8.0倍、少なくとも8.5倍、少なくとも9.0倍、少なくとも9.5倍、少なくとも10.0倍、少なくとも11倍、少なくとも12倍、少なくとも13倍、少なくとも14倍、少なくとも15倍、少なくとも16倍、少なくとも17倍、少なくとも18倍、少なくとも19倍、少なくとも20倍、少なくとも21倍、少なくとも22倍、少なくとも23倍、少なくとも24倍、少なくとも25倍、少なくとも26倍、少なくとも27倍、少なくとも28倍、少なくとも29倍、少なくとも30倍、少なくとも31倍

、少なくとも32倍、少なくとも33倍、少なくとも34倍、少なくとも35倍、少なくとも36倍、少なくとも37倍、少なくとも38倍、少なくとも39倍、少なくとも40倍、少なくとも41倍、少なくとも42倍、少なくとも43倍、少なくとも44倍、少なくとも45倍、少なくとも46倍、少なくとも47倍、少なくとも48倍、少なくとも49倍、少なくとも50倍、少なくとも51倍、少なくとも52倍、少なくとも53倍、少なくとも54倍、少なくとも55倍、少なくとも56倍、少なくとも57倍、少なくとも58倍、少なくとも59倍、少なくとも60倍、少なくとも61倍、少なくとも62倍、少なくとも63倍、少なくとも64倍、少なくとも65倍、少なくとも66倍、少なくとも67倍、少なくとも68倍、少なくとも69倍、少なくとも70倍、少なくとも71倍、少なくとも72倍、少なくとも73倍、少なくとも74倍、又は少なくとも75倍減少される、請求項269に記載の方法。

【請求項２７３】

p53の阻害剤がタンパク質である、請求項269に記載の方法。

【請求項２７４】

タンパク質がi53である、請求項273に記載の方法。

【請求項２７５】

p53の阻害剤がp53の活性を阻害する抗体である、請求項269に記載の方法。

【請求項２７６】

p53の阻害剤がp53の活性を阻害する小分子である、請求項269に記載の方法。

【請求項２７７】

p53の阻害剤は、p53の活性を阻害する低分子干渉RNA(siRNA)又は低分子非コードマイクロRNAである、請求項269に記載の方法。

【請求項２７８】

プライム編集因子がnapDNAbp及びポリメラーゼを含む、請求項269に記載の方法。

【請求項２７９】

napDNAbpが、ヌクレアーゼ活性Cas9ドメイン、ヌクレアーゼ不活性Cas9ドメイン、又はCas9ニッカーゼドメイン若しくはそのバリアントである、請求項278に記載の方法。

【請求項２８０】

napDNAbpが、Cas9、Cas12e、Cas12d、Cas12a、Cas12b1、Cas13a、Cas12c、Cas12b2、Cas13a、Cas12c、Cas12d、Cas12e、Cas12h、Cas12i、Cas12g、Cas12f(Cas14)、Cas12f1、Cas12j(CasΦ)、及びアルゴノートからなる群から選択され、且つ任意選択でニッカーゼ活性を有する、請求項278に記載の方法。

【請求項２８１】

napDNAbpが、配列番号2、4～67、若しくは104のいずれか1つのアミノ酸配列、又は配列番号2、4～67、若しくは104のいずれか1つと少なくとも80％、85％、90％、95％、若しくは99％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項278に記載の方法。

【請求項２８２】

napDNAbpが、配列番号2若しくは配列番号37(すなわち、PE1及びPE2のnapDNAbp)のアミノ酸配列、又は配列番号2若しくは配列番号37と少なくとも80％、85％、90％、95％、若しくは99％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項278に記載の方法。

【請求項２８３】

ポリメラーゼがDNA依存性DNAポリメラーゼ又はRNA依存性DNAポリメラーゼである、請求項278に記載の方法。

【請求項２８４】

ポリメラーゼが逆転写酵素である、請求項278に記載の方法。

【請求項２８５】

逆転写酵素が、配列番号69～98のいずれか1つのアミノ酸配列、又は配列番号69～98のいずれか1つと少なくとも80％、85％、90％、95％、若しくは99％の配列同一性

を有するアミノ酸配列を含む、請求項284に記載の方法。
【請求項２８６】
napDNAbp及びプライム編集因子のポリメラーゼが、リンカーによって連結されて融合タンパク質を形成する、請求項278に記載の方法。
【請求項２８７】
リンカーが、配列番号102若しくは118～131のいずれか1つのアミノ酸配列、又は配列番号102若しくは118～131のいずれか1つと少なくとも80％、85％、90％、95％若しくは99％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項286に記載の方法。
【請求項２８８】
リンカーが、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、38、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49又は50アミノ酸長である、請求項286に記載の方法。
【請求項２８９】
プライム編集因子、pegRNA及びp53の阻害剤が、一つ以上のDNAベクター上にコードされている、請求項269に記載の方法。
【請求項２９０】
1つ以上のDNAベクターがAAV又はレンチウイルスDNAベクターを含む、請求項289に記載の方法。
【請求項２９１】
AAVベクターが血清型1、2、3、4、5、6、7、8、9又は10である、請求項290に記載の方法。
【請求項２９２】
融合タンパク質としてのプライム編集因子が、第2リンカーによってp53の阻害剤に更に結合される、請求項286に記載の方法。
【請求項２９３】
第2のリンカーが自己加水分解性リンカーを含む、請求項292に記載の方法。
【請求項２９４】
第2のリンカーが、配列番号102、118～131、若しくは233～236のいずれか1つのアミノ酸配列、又は配列番号102、118～131、若しくは233～236のいずれか1つと少なくとも80％、85％、90％、95％、若しくは99％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項292に記載の方法。
【請求項２９５】
第2のリンカーが、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49又は50アミノ酸長である、請求項292に記載の方法。
【請求項２９６】
標的部位にインストールされた核酸分子に対する1つ以上の修飾が、1つ以上のトランジション、1つ以上のトランスバージョン、1つ以上の挿入、1つ以上の欠失、又は1つ以上の逆位を含み、且つ、任意選択で、1つ以上の修飾は、15bp未満である、請求項269に記載の方法。
【請求項２９７】
1つ以上のトランジションが、(a)TからC;(b)AからG;(c)CからT;及び(d)GからAからなる群から選択される、請求項296に記載の方法。
【請求項２９８】
1つ以上のトランスバージョンが、(a)TからA;(b)TからG;(c)CからG;(d)CからA;(e)AからT;(f)AからC;(g)GからC;及び(h)GからTからなる群から選択される、請求項296に記載の方法。
【請求項２９９】

1つ以上の修飾が、(1)G:C塩基対をT:A塩基対に、(2)G:C塩基対をA:T塩基対に、(3)G:C塩基対をC:G塩基対に、(4)T:A塩基対をG:C塩基対に、(5)T:A塩基対をA:T塩基対に、(6)T:A塩基対をC:G塩基対に、(7)C:G塩基対をG:C塩基対に、(8)C:G塩基対をT:A塩基対に、(9)C:G塩基対をA:T塩基対に、(10)A:T塩基対をT:A塩基対に、(11)A:T塩基対をG:C塩基対に、又は(12)A:T塩基対をC:G塩基対に変更することを含む、請求項269に記載の方法。

【請求項３００】

1つ以上の修飾が、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24又は25ヌクレオチドの挿入又は欠失を含む、請求項269に記載の方法。

【請求項３０１】

1つ以上の修飾が、疾患関連遺伝子に対する修正を含む、請求項269に記載の方法。

【請求項３０２】

疾患関連遺伝子が、以下からなる群:心疾患;高血圧;アルツハイマー病;関節炎;糖尿病;癌;及び肥満から選択される多遺伝子性障害に関連される、請求項301に記載の方法。

【請求項３０３】

疾患関連遺伝子が、アデノシンデアミナーゼ(ADA)欠損症;α1アンチトリプシン欠損症;嚢胞性線維症;デュシェンヌ型筋ジストロフィ;ガラクトース血症;ヘモクロマトーシス;ハンチントン病;メープルシロップ尿症;マルファン症候群;神経線維腫症1型;先天性爪甲厚膜;フェニルケトン尿症;重度の複合免疫不全;鎌状赤血球症;スミス・レムリ・オピッツ症候群;トリヌクレオチド反復障害;プリオン病;及びテイ・サックス病からなる群から選択される一遺伝子性障害に関連される、請求項301に記載の方法。

【請求項３０４】

核酸分子が細胞内にある、請求項1～303のいずれか一項に記載の方法。

【請求項３０５】

細胞が、哺乳動物細胞、非ヒト霊長類細胞又はヒト細胞である、請求項304に記載の方法。

【請求項３０６】

細胞がex vivoである、請求項304に記載の方法。

【請求項３０７】

細胞が被験体内にあり、任意選択で、被験体は、ヒトである、請求項304に記載の方法。

【請求項３０８】

疾患の処置を必要とする被験体において疾患を処置するための方法であって、方法は、(i)プライム編集因子、(ii)pegRNA、及び(iii)DNAミスマッチ修復経路の阻害剤を被験体に投与することを含み、プライム編集因子は、核酸プログラム可能DNA結合タンパク質(napDNAbp)及びDNAポリメラーゼを含み、

pegRNAは、スペーサ配列と、gRNAコアと、DNA合成鋳型及びプライマー結合部位(PBS)を含む伸長アームとを含み、

スペーサ配列は、対象における二本鎖標的DNA配列の標的鎖と相補性の領域を含み、

gRNAコアは、napDNAbpと会合し、

DNA合成鋳型は、二本鎖標的DNA配列の非標的鎖と相補性の領域、及び、標的鎖二本鎖標的DNA配列と比較して1つ以上のヌクレオチド編集を含み、

プライマー結合部位は、二本鎖標的DNA配列の非標的鎖と相補性の領域を含み、

プライム編集因子及びpegRNAは、二本鎖標的DNAに1つ以上のヌクレオチド編集をインストールし、1つ以上のヌクレオチド編集のインストールは、疾患に関連する二本鎖標的DNAの1つ以上の突然変異を修正し、それによって対象の疾患を処置する、

前記方法。

【請求項３０９】

疾患の処置を必要とする被験体において疾患を処置するための方法であって、方法は、

(i)プライム編集因子及び(ii)プライム編集因子が核酸プログラム可能DNA結合タンパク質(napDNAbp)及びDNAポリメラーゼを含むpegRNAを被験体に投与することを含み、
pegRNAは、スペーサ配列と、gRNAコアと、DNA合成鋳型及びプライマー結合部位(PBS)を含む伸長アームとを含み、
スペーサ配列は、対象における二本鎖標的DNA配列の標的鎖と相補性の領域を含み、
gRNAコアは、napDNAbpと会合し、
DNA合成鋳型は、二本鎖標的DNA配列の非標的鎖に対して相補性の領域を含み、二本鎖標的DNA配列の内因性配列と比較して3つ以上の連続するヌクレオチドのミスマッチを含み、3つ以上の連続するヌクレオチドのミスマッチは、(i)突然変異(例として、疾患関連変異)を補正するx個のヌクレオチドの挿入、欠失、若しくは置換、及び(ii)x個のヌクレオチドに直接隣接するy個のヌクレオチドの挿入、欠失、若しくは置換を含み、yヌクレオチドの挿入、欠失、若しくは置換は、サイレント突然変異であり、(x＋y)は、3以上の整数であり、yは、1以上の整数であり、サイレント突然変異(複数可)を含めることは、効率を増加させ、意図しないインデルの頻度を低下させ、及び/又はプライム編集による編集結果純度を改善し、
プライマー結合部位は、二本鎖標的DNA配列の非標的鎖と相補性の領域を含み、
プライム編集因子及びpegRNAは、二本鎖標的DNA中のx個のヌクレオチドの挿入、欠失、又は置換をインストールし、x個のヌクレオチドの挿入、欠失、又は置換は、疾患に関連する二本鎖標的DNA中の1つ以上の突然変異を修正し、それによって対象の疾患を処置する、
前記方法。

【請求項３１０】

被験体がヒトである、請求項308又は309に記載の方法。

【請求項３１１】

核酸プログラム可能DNA結合タンパク質(napDNAbp)ドメインとRNA依存性DNAポリメラーゼ活性を含むドメインとを含む融合タンパク質であって、配列番号99のアミノ酸配列、又は配列番号99と少なくとも80％、少なくとも85％、少なくとも90％、少なくとも95％、少なくとも96％、少なくとも97％、少なくとも98％、少なくとも99％、若しくは少なくとも100％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、前記融合タンパク質。

【請求項３１２】

核酸プログラム可能DNA結合タンパク質(napDNAbp)ドメインと、RNA依存性DNAポリメラーゼ活性を含むドメインとを含む融合タンパク質であって、napDNAbpは、配列番号104のアミノ酸配列、又は配列番号104と少なくとも80％、少なくとも85％、少なくとも90％、少なくとも95％、少なくとも96％、少なくとも97％、少なくとも98％、少なくとも99％、若しくは少なくとも100％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、前記融合タンパク質。

【請求項３１３】

核酸プログラム可能DNA結合タンパク質(napDNAbp)ドメインと、RNA依存性DNAポリメラーゼ活性を含むドメインとを含む融合タンパク質であって、RNA依存性DNAポリメラーゼ活性を含むドメインは、配列番号98のアミノ酸配列、又は、配列番号98と少なくとも80％、少なくとも85％、少なくとも90％、少なくとも95％、少なくとも96％、少なくとも97％、少なくとも98％、少なくとも99％、若しくは少なくとも100％の配列同一性を有する、前記融合タンパク質。

【請求項３１４】

napDNAbpと、RNA依存性DNAポリメラーゼ活性を含むドメインとを結合するリンカーを更に含む、請求項311～313のいずれか一項に記載の融合タンパク質。

【請求項３１５】

リンカーが配列番号105を含む、請求項314に記載の融合タンパク質。

【請求項３１６】

napDNAbpがCas9ニッカーゼである、請求項311に記載の融合タンパク質。
【請求項３１７】
Cas9ニッカーゼが、H840A置換と、配列番号37と比較してR221又はN394に少なくとも1つの置換とを含む、請求項316に記載の融合タンパク質。
【請求項３１８】
PEgRNAが、プライム編集のために融合タンパク質を標的DNA配列に向ける、請求項311～317のいずれか一項に記載の融合タンパク質とPEgRNAを含む複合体。
【請求項３１９】
PEgRNAが、ガイドRNAと、ガイドRNAの3'端又は5'端に核酸伸長アームとを含む、請求項318に記載の複合体。
【請求項３２０】
PEgRNAが、napDNAbpに結合することおよびnapDNAbpを標的DNA配列に向けることを可能とする、請求項319に記載の複合体。
【請求項３２１】
請求項311～317のいずれか一項に記載の融合タンパク質をコードするポリヌクレオチド。
【請求項３２２】
融合タンパク質の発現がプロモータの制御下にある、請求項321に記載のポリヌクレオチドを含むベクター。
【請求項３２３】
プロモータがU6プロモータである、請求項322に記載のベクター。
【請求項３２４】
請求項311～317のいずれか一項に記載の融合タンパク質と、融合タンパク質のnapDNAbpに結合したPEgRNAと、を含む細胞。
【請求項３２５】
請求項318～320のいずれか一項に記載の複合体を含む細胞。
【請求項３２６】
(i)請求項311～317のいずれか一項に記載の融合タンパク質、請求項318～320のいずれか一項に記載の複合体、請求項321に記載のポリヌクレオチド、又は請求項322～323のいずれか一項に記載のベクター、及び(ii)薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。
【請求項３２７】
プライム編集によって核酸分子を編集するための方法であって、核酸分子を請求項311～317のいずれか一項に記載の修飾されたプライム編集因子及びpegRNAと接触させ、それによって標的部位に核酸分子に対する1つ以上の修飾をインストールすることを含む、前記方法。
【請求項３２８】
方法が、核酸分子を第2鎖ニッキングgRNAと接触させることを更に含む、請求項327に記載の方法。
【請求項３２９】
プライム編集効率が、PE2によるプライム編集と比較して、少なくとも1.5倍、少なくとも2.0倍、少なくとも2.5倍、少なくとも3.0倍、少なくとも3.5倍、少なくとも4.0倍、少なくとも4.5倍、少なくとも5.0倍、少なくとも5.5倍、少なくとも6.0倍、少なくとも6.5倍、少なくとも7.0倍、少なくとも7.5倍、少なくとも8.0倍、少なくとも8.5倍、少なくとも9.0倍、少なくとも9.5倍、又は少なくとも10.0倍増加される、請求項327に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
政府支援

本発明は、国立衛生研究所によって授与された助成金番号AI142756、AI150551、HG009490、EB022376、EB031172、GM118062、CA072720、GM138167、U01AI142756、RM1HG009490、R01EB022376、及びR35GM118062、並びに国防総省によって授与された助成金番号HR0011-17-2-0049の下で政府の支援を受けてなされた。政府は、本発明に一定の権利を有する。

【０００２】

関連出願

本出願は、米国特許法第119条(e)の下で、それぞれ参照により本明細書に組み込まれる、2021年10月14日に出願された、米国仮特許出願第63/255,897号、2021年8月9日に出願された米国仮特許出願第63/231,230号、2021年5月28日に出願された米国仮特許出願第63/194,913号、2021年5月28日に出願された米国仮特許出願第63/194,865号、2021年4月16日に出願された米国仮特許出願第63/176,202号、及び2021年1月11日に出願された米国仮特許出願第63/136,194号の優先権を主張する。

【０００３】

参照による組み込み

更に、本出願は、本発明者の1人以上によって先に出願されたプライム編集を対象とする以下の特許出願:2019年3月19日に出願された米国仮特許出願第62/820,813号;2019年6月7日に出願された米国仮特許出願第62/858,958号;2019年8月21日に出願された米国仮特許出願第62/889,996号;2019年8月21日に出願された米国仮特許出願第62/922,654号;2019年10月10日に出願された米国仮特許出願第62/913,553号;2019年10月10日に出願された米国仮特許出願第62/973,558号;2019年11月5日に出願された米国仮特許出願第62/931,195号;2019年12月5日に出願された米国仮特許出願第62/944,231号;2019年12月5日に出願された米国仮特許出願第62/974,537号;2020年3月17日に出願された米国仮特許出願第62/991,069号;2020年3月17日に出願された米国仮特許出願第63/100,548号;2020年3月19日に出願された国際PCT出願第PCT/US2020/023721号;2020年3月19日に出願された国際PCT出願第PCT/US2020/023553号;2020年3月19日に出願された国際PCT出願第PCT/US2020/023583号;2020年3月19日に出願された国際PCT出願第PCT/US2020/023730号;2020年3月19日に出願された国際PCT出願第PCT/US2020/023713号;2020年3月19日に出願された国際PCT出願第PCT/US2020/023712号;2020年3月19日に出願された国際PCT出願第PCT/US2020/023727号;2020年3月19日に出願された国際PCT出願第PCT/US2020/023724号;2020年3月19日に出願された国際PCT出願第PCT/US2020/023725号;2020年3月19日に出願された国際PCT出願第PCT/US2020/023728号;2020年3月19日に出願された国際PCT出願第PCT/US2020/023732号;及び2020年3月19日に出願された国際PCT出願第PCT/US2020/023723号の各々の内容全体を参照することによって、参照し、組み込む。

【背景技術】

【０００４】

プライム編集の最近の発展は、エラーを起こしやすい二本鎖DNA切断を必要とせずに、ゲノムDNA配列の挿入、欠失、及び/又は置換を可能にする。その内容が参照により本明細書に組み込まれる、Anzalone et al.,「Search-and-replace genome editing without double-strand breaks or donor DNA,」Nature,2019,Vol.576,pp.149-157を参照。プライム編集は、Cas9を標的ゲノム部位に向けるだけでなく、所望の編集をインストールするための情報をコードする操作されたプライム編集ガイドRNA(pegRNA)と対になった操作されたCas9ニッカーゼ-逆転写酵素融合タンパク質(例として、PE1又はPE2)を使用する。いかなる特定の理論にも束縛されることを望まないが、プライム編集は、推定される多段階の編集プロセスを介して進行する:1)Cas9ドメインは、pegRNAのスペーサ配列によって特定される標的ゲノムDNA部位に結合し、標的ゲノムDNA部位にニックを入れる;2)逆転写酵素ドメインは、逆転写のための鋳型としてpegRNA上の操作された伸長を使用して編集されたDNA鎖の合成を開始するためのプライマーと

してニックの入ったゲノムDNAを使用する-これは編集されたDNA配列を含有する一本鎖3'フラップを生成する;3)細胞DNA修復は、編集された3'フラップによる侵入を介して生じる5'フラップ種の置換、元のDNA配列を含む5'フラップの切除、及び編集されたDNA鎖を組み込むための新しい3'フラップのライゲーションによって3'フラップ中間体を分解し、1つの編集された鎖と1つの編集されていない鎖のヘテロ二本鎖を形成する;並びに4)細胞DNA修復は、編集された鎖を修復のための鋳型として使用してヘテロ二本鎖内の編集されていない鎖を置換し、編集プロセスを完了する。

【０００５】

2019年以来、プライム編集は、多種多様な細胞及び/又は生物に遺伝的変化を導入するために適用されてきた。その迅速な採用を考えると、プライム編集はゲノム編集のための強力なツールを提示する。その汎用性及び広範な使用にもかかわらず、プライム編集効率は、異なる編集クラス、標的遺伝子座、及び細胞タイプにわたって大きく異なり得る(Anzalone et al.,2019)。したがって、プライム編集プロセスの特異性及び/又は効率の向上をもたらすプライム編集システムへの修正は、当該技術の進歩に大きく役立つであろう。特に、プライム編集因子によって合成された編集されたDNA鎖の標的ゲノム部位へのより効率的な組み込みを容易にする修飾が望ましい。プライム編集の結果として形成され得るインデル副産物の頻度を減少させることも望ましい。プライム編集に対するそのような更なる修正は、当該技術を進歩させるであろう。

【発明の概要】

【０００６】

一側面では、本開示は、プライム編集の効率及び/又は特異性が細胞自身のDNAミスマッチ修復(MMR)DNA修復経路によって影響されるという観察に関する。MMRは、DNA複製及び組換え中に生成される塩基対ミスマッチ及び挿入/欠失ミス対の修正を伴う多因子経路である。本明細書に記載されるように、本発明者らは、一態様では「プライム編集結果のためのプールされたCRISPRiスクリーニング」と呼ばれる新規な遺伝子スクリーニング方法を開発し、プライム編集の効率及び/又は特異性に影響を及ぼすものとして、MMRを包含する様々な遺伝子決定の同定をもたらした。したがって、一側面では、本開示は、MMRの効果を阻害及び/又は回避し、それによってプライム編集の効率及び/又は特異性を高めるための手段を含む新規なプライム編集システムを提供する。一態様では、本開示は、限定するものではないが、ドミナントネガティブMLH1タンパク質(すなわち、「MLH1dn」)等のMMRタンパク質のドミナントネガティブバリアント等のMMR阻害タンパク質を含むプライム編集システムを提供する。別の態様において、プライム編集システムは、意図される編集の近くに1つ以上のサイレント変異をインストールすることを含み、それにより、MLH1dn等のMMR阻害タンパク質が存在しない場合であっても、意図される編集がMMR認識を回避することを可能にする。別の側面では、本開示は、プライム編集の効率及び/又は特異性に影響を及ぼすMMR等の遺伝子決定基を同定するための新規な遺伝子スクリーニングを提供する。なお更なる側面では、本開示は、本明細書に記載の改良されたプライム編集システムをコードする核酸構築物を提供する。他の側面における開示はまた、本明細書中に記載される改良されたプライム編集システムをコードする核酸を含むベクター(例として、AAV又はレンチウイルスベクター)を提供する。更に他の側面では、本開示は、本明細書に記載の改良されたプライム編集システムを含む細胞を提供する。本開示はまた、他の側面では、核酸及び/又はベクター構築物、ガイドRNA、pegRNA、細胞(例として、CRISPRi細胞)、並びに本明細書に開示される遺伝子スクリーニングを行うための他の試薬及び/又は材料を包含する遺伝子スクリーニングの成分を提供する。更に他の側面では、本開示は、本明細書に記載の改良されたプライム編集システムを含み、遺伝子療法、mRNA送達、ウイルス様粒子送達又はリボ核タンパク質(RNP)送達等の任意の適切な手段によって細胞、組織又は生物に投与することができる組成物及びキット、例として医薬組成物を提供する。更に別の側面では、本開示は、改良されたプライム編集システムを使用して、標的核酸分子、例としてゲノム遺伝子座に1つ以上の編集をインストールする方法を提供する。更に別の側面では、本開示は、改良されたプ

ライム編集システムを使用して疾患又は障害を治療して、標的核酸分子、例として1つ以上の疾患を引き起こす突然変異を含むゲノム遺伝子座における1つ以上の遺伝子変化(例として、一塩基多型)を修正又はさもなければ修復する方法を提供する。

【０００７】

したがって、様々な側面において、本開示は、プライム編集中にＤＮＡミスマッチ修復(ＭＭＲ)系を阻害することを含む、プライム編集のための改善及び修飾されたアプローチを記載する。本発明者らは、驚くべきことに、(ＭＭＲのＭＬＨ1dn阻害剤を使用する等)プライム編集中にＤＮＡミスマッチ修復(ＭＭＲ)系の1つ以上の機能が阻害、遮断又は他の様態で不活性化される場合、プライム編集の編集効率が有意に増加されてもよいこと(例として、少なくとも2倍の増加、少なくとも3倍の増加、少なくとも4倍の増加、少なくとも5倍の増加、少なくとも6倍の増加、少なくとも7倍の増加、少なくとも8倍の増加、少なくとも9倍の増加、少なくとも10倍の増加、又はそれを超える増加)を見出した。加えて、本発明者らは、驚くべきことに、プライム編集から生じるインデル形成の頻度が、ＤＮＡミスマッチ修復(ＭＭＲ)系の1つ以上の機能がプライム編集中に阻害されるか、阻止されるか、又は他の様態で不活性化されるとき、有意に低下してもよい(例として、約2倍の減少、約3倍の減少、約4倍の減少、約5倍の減少、約6倍の減少、約7倍の減少、約8倍の減少、約9倍の減少、又は約10倍の減少又はそれ以下)ことを見出した。

【０００８】

本開示はまた、他の態様において、プライム編集中にＤＮＡミスマッチ修復(ＭＭＲ)系を回避することを含む、プライム編集のための改善及び修飾されたアプローチを記載する。本発明者らは、驚くべきことに、ＭＭＲの阻害剤の存在下又は非存在下で、プライム編集によって遺伝子変化をインストールするための所望の部位の近くに1つ以上のサイレント変異がインストールされると、プライム編集の編集効率が有意に増加されてもよい(例として、少なくとも1.5倍、少なくとも2.0倍、少なくとも2.5倍、少なくとも3.0倍、少なくとも3.5倍、少なくとも4.0倍、少なくとも4.5倍、少なくとも5.0倍、少なくとも5.5倍、少なくとも6.0倍、少なくとも6.5倍、少なくとも7.0倍、少なくとも7.5倍、少なくとも8.0倍、少なくとも8.5倍、少なくとも9.0倍、少なくとも9.5倍、少なくとも10.0倍、少なくとも11倍、少なくとも12倍、少なくとも13倍、少なくとも14倍、少なくとも15倍、少なくとも16倍、少なくとも17倍、少なくとも18倍、少なくとも19倍、少なくとも20倍、少なくとも21倍、少なくとも22倍、少なくとも23倍、少なくとも24倍、少なくとも25倍、少なくとも26倍、少なくとも27倍、少なくとも28倍、少なくとも29倍、少なくとも30倍、少なくとも31倍、少なくとも32倍、少なくとも33倍、少なくとも34倍、少なくとも35倍、少なくとも36倍、少なくとも37倍、少なくとも38倍、少なくとも39倍、少なくとも40倍、少なくとも41倍、少なくとも42倍、少なくとも43倍、少なくとも44倍、少なくとも45倍、少なくとも46倍、少なくとも47倍、少なくとも48倍、少なくとも49倍、少なくとも50倍、少なくとも51倍、少なくとも52倍、少なくとも53倍、少なくとも54倍、少なくとも55倍、少なくとも56倍、少なくとも57倍、少なくとも58倍、少なくとも59倍、少なくとも60倍、少なくとも61倍、少なくとも62倍、少なくとも63倍、少なくとも64倍、少なくとも65倍、少なくとも66倍、少なくとも67倍、少なくとも68倍、少なくとも69倍、少なくとも70倍、少なくとも71倍、少なくとも72倍、少なくとも73倍、少なくとも74倍、又は少なくとも75倍増加される)ことを見出した。本発明者らは、驚くべきことに、ＭＭＲの阻害剤の存在下又は非存在下で、プライム編集によって遺伝子変化をインストールするための所望の部位の近くに1つ以上のサイレント変異がインストールされると、インデル形成の頻度が有意に減少されてもよい(例として、少なくとも1.5倍、少なくとも2.0倍、少なくとも2.5倍、少なくとも3.0倍、少なくとも3.5倍、少なくとも4.0倍、少なくとも4.5倍、少なくとも5.0倍、少なくとも5.5倍、少なくとも6.0倍、少なくとも6.5倍、少なくとも7.0倍、少なくとも7.5倍、少なくとも8.0倍、少なくとも8.5倍、少なくとも9.0倍、少なくとも9.5倍、少なくとも10.0倍、少なくとも11倍、少なくとも12倍、少なくとも13倍、少なくとも14倍、少なくとも15倍、少なくとも16倍、少なくとも17倍、少なくとも18倍、少なくと

も19倍、少なくとも20倍、少なくとも21倍、少なくとも22倍、少なくとも23倍、少なくとも24倍、少なくとも25倍、少なくとも26倍、少なくとも27倍、少なくとも28倍、少なくとも29倍、少なくとも30倍、少なくとも31倍、少なくとも32倍、少なくとも33倍、少なくとも34倍、少なくとも35倍、少なくとも36倍、少なくとも37倍、少なくとも38倍、少なくとも39倍、少なくとも40倍、少なくとも41倍、少なくとも42倍、少なくとも43倍、少なくとも44倍、少なくとも45倍、少なくとも46倍、少なくとも47倍、少なくとも48倍、少なくとも49倍、少なくとも50倍、少なくとも51倍、少なくとも52倍、少なくとも53倍、少なくとも54倍、少なくとも55倍、少なくとも56倍、少なくとも57倍、少なくとも58倍、少なくとも59倍、少なくとも60倍、少なくとも61倍、少なくとも62倍、少なくとも63倍、少なくとも64倍、少なくとも65倍、少なくとも66倍、少なくとも67倍、少なくとも68倍、少なくとも69倍、少なくとも70倍、少なくとも71倍、少なくとも72倍、少なくとも73倍、少なくとも74倍、又は少なくとも75倍増加される)ことを見出した。

【０００９】

いくつかの態様では、本開示は、PE2＋MLH1ドミナントネガティブタンパク質(例として、本明細書に更に記載されるように、アミノ酸754～756が切断された野生型MLH1)を包含する、本明細書で「PE4」と呼ばれる改良されたプライム編集システムを記載する。特定の態様では、MLH1dnは、PE2融合タンパク質を含む細胞においてトランスで発現される。MLH1dn及びPE2は、例として、別々のプラスミド、別々のベクター(例として、AAV又はレンチウイルスベクター)、別々のベクター様粒子、別々のリボ核タンパク質複合体(RNP)への送達によって、又は同じプラスミド、同じベクター(例として、AAV又はレンチウイルスベクター)、同じベクター様粒子、同じリボ核タンパク質複合体(RNP)への送達によって、一緒に又は別々に提供されてもよい。他の態様では、MLH1dnは、それらが同時送達されるように、PE2に融合されてもよく、又は他の方法でPE2に会合、結合、若しくは結合されてもよい。

【００１０】

他の態様では、本開示は、PE3(PE2＋第2鎖ニッキングガイドRNA)＋MLH1ドミナントネガティブタンパク質(例として、本明細書に更に記載されるように、アミノ酸754～756が切断された野生型MLH1)を包含する、「PE5」と呼ばれる改良されたプライム編集システムを記載する。特定の態様では、MLH1dnは、PE3プライム編集因子を含む細胞においてトランスで発現される。MLH1dn及びPE3は、例として、別々のプラスミド、別々のベクター(例として、AAV又はレンチウイルスベクター)、別々のベクター様粒子、別々のリボ核タンパク質複合体(RNP)への送達によって、又は同じプラスミド、同じベクター(例として、AAV又はレンチウイルスベクター)、同じベクター様粒子、同じリボ核タンパク質複合体(RNP)への送達によって、一緒に又は別々に提供されてもよい。他の態様では、MLH1dnは、それらが同時送達されるように、PE3に融合されてもよく、又は他の方法でPE3に会合、結合、若しくは結合されてもよい。

【００１１】

他の側面では、本開示は、本明細書で「PEmax」と呼ばれる最適化されたPE2プライム編集因子アーキテクチャを説明する。PEmaxは、修飾逆転写酵素コドン使用頻度、SpCas9変異、NLS配列を含むPE2の修飾形態であり、図54Bに記載されている。具体的には、PEmaxは、以下の構造を有するCas9(R221K N394K H840A)及びバリアントMMLV RT五変異体(D200N T306K W313F T330P L603W)を含む融合タンパク質を含むPE複合体を指す:［二部分NLS］-［Cas9(R221K)(N394K)(H840A)］-［リンカー］-［MMLV_RT(D200N)(T330P)(L603W)］-［二部分NLS］-［NLS］＋所望のPEgRNA、ここで、PE融合体は、以下に示される配列番号99のアミノ酸配列を有する。

【化１－１】

MKRTADGSEFESPKKKRKVDKKYSIGLDIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNT
DRHSIKKNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVD
DSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADL
RLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDA
KAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQ
LSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIK
RYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPI
LEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKD
NREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFI
ERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKA
IVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDK
DFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGW
GRLSRKLINGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQ
GDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQK
GQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQE
LDINRLSDYDVDAIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYW
RQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRM
NTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLNAVVGT
ALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITL
ANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKE
SILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKEL
LGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGEL
QKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFS
KRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRK
RYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGDSGGSSGGSKRTADGSEFESPKKK
RKVSGGSSGGSTLNIEDEYRLHETSKEPDVSLGSTWLSDFPQAWAETGGMGLAVRQAP
LIIPLKATSTPVSIKQYPMSQEARLGIKPHIQRLLDQGILVPCQSPWNTPLLPVKKPGTND
YRPVQDLREVNKRVEDIHPTVPNPYNLLSGLPPSHQWYTVLDLKDAFFCLRLHPTSQPL
FAFEWRDPEMGISGQLTWTRLPQGFKNSPTLFNEALHRDLADFRIQHPDLILLQYVDDLL

【化１－２】

LAATSELDCQQGTRALLQTLGNLGYRASAKKAQICQKQVKYLGYLLKEGQRWLTEAR
KETVMGQPTPKTPRQLREFLGKAGFCRLFIPGFAEMAAPLYPLTKPGTLFNWGPDQQKA
YQEIKQALLTAPALGLPDLTKPFELFVDEKQGYAKGVLTQKLGPWRRPVAYLSKKLDP
VAAGWPPCLRMVAAIAVLTKDAGKLTMGQPLVILAPHAVEALVKQPPDRWLSNARMT
HYQALLLDTDRVQFGPVVALNPATLLPLPEEGLQHNCLDILAEAHGTRPDLTDQPLPDA
DHTWYTDGSSLLQEGQRKAGAAVTTETEVIWAKALPAGTSAQRAELIALTQALKMAEG
KKLNVYTDSRYAFATAHIHGEIYRRRGWLTSEGKEIKNKDEILALLKALFLPKRLSIIHCP
GHQKGHSAEARGNRMADQAARKAAITETPDTSTLLIENSSPSGGSKRTADGSEFESPKK
KRKVGSGPAAKRVKLD (配列番号99)

キー：

二部分SV40核局在化配列(NLS)上部(配列番号101)、 下部(配列番号140)

CAS9(R221K N39K H840A)(配列番号104)

SGGSX2二部分SV40NLS-SGGSX2リンカー(配列番号105)

M-MLV逆転写酵素(D200N T306K W313F T330P L603W)(配列番号98)

他のリンカー配列 (配列番号122)

他のリンカー配列 (配列番号106)

c-Myc NLS PAAKRVKLD (配列番号135)

【００１２】

いくつかの態様では、ＰＥ４は、ＰＥ２融合タンパク質をＰＥｍａｘで置換するように修飾されてもよい。そのような場合、修正プライム編集システムは「ＰＥ４ｍａｘ」と呼ばれてもよい。

【００１３】

いくつかの態様では、ＰＥ５は、ＰＥ３プライム編集因子をＰＥｍａｘで置換するように修飾されてもよい。そのような場合、修飾されたプライム編集システムは「ＰＥ５ｍａｘ」と呼ばれてもよく、第２のストランドニッキングガイドＲＮＡを包含する。

【００１４】

本発明者らは、エラーを起こしやすい二本鎖ＤＮＡ切断を必要とせずにゲノムＤＮＡ配列の挿入、欠失及び/又は置換を可能にするプライム編集を開発した。本開示はここで、プライム編集中のＭＭＲ経路(例として、ＭＬＨ１を包含するＭＭＲ経路タンパク質を阻害、遮断又は不活性化することによって)の遮断、阻害、回避、又は不活性化を伴うプライム編集の改善された方法を提供し、それによって驚くべきことに、そのようにすることは編集効率の増加及びインデル形成の減少をもたらす。本明細書で使用される場合、プライム編集「中」は、ＭＭＲ経路(例として、ＭＬＨ１の阻害を標的化することによって)を遮断する、阻害する、回避する、又は不活性化する工程の前、同時に、又は後にプライム編集工程が適用され得るように、任意の適切な一連の事象を受け入れることができる。

【００１５】

様々な側面において、いかなる特定の理論にも束縛されることを望まないが、プライム編集は、Ｃａｓ９を標的ゲノム部位に向かわせ、所望の編集をインストールするための情報をコードする操作されたプライム編集ガイドＲＮＡ(ｐｅｇＲＮＡ)と対になる操作されたＣａｓ９ニッカーゼ-逆転写酵素融合タンパク質(例として、ＰＥ１又はＰＥ２)を使用する。プライム編集は、多段階の編集プロセスを介して進行する:1)Ｃａｓ９ドメインは、ｐｅｇＲＮＡのスペーサ配列によって特定される標的ゲノムＤＮＡ部位に結合し、標的ゲノムＤＮＡ部位にニックを入れる;2)逆転写酵素ドメインは、逆転写のための鋳型としてｐｅｇＲＮＡ上の操作され

た伸長を使用して編集されたDNA鎖の合成を開始するためのプライマーとしてニックの入ったゲノムDNAを使用する-これは編集されたDNA配列を含有する一本鎖3'フラップを生成する;3)細胞DNA修復は、編集された3'フラップによる侵入を介して生じる5'フラップ種の置換、元のDNA配列を含む5'フラップの切除、及び編集されたDNA鎖を組み込むための新しい3'フラップのライゲーションによって3'フラップ中間体を分解し、1つの編集された鎖と1つの編集されていない鎖のヘテロ二本鎖を形成する;並びに4)細胞DNA修復は、編集された鎖を修復のための鋳型として使用してヘテロ二本鎖内の編集されていない鎖を置換し、編集プロセスを完了する。

【００１６】

所望の編集の効率的な組み込みは、新たに合成された3'フラップがゲノムDNA部位に相同な配列の一部を含むことを必要とする。この相同性により、編集された3'フラップは、DNA二重鎖への組み込みに関して内因性DNA鎖(対応する5'フラップ)と競合することが可能になる。編集された3'フラップは内因性5'フラップよりも少ない配列相同性を含むので、競合は5'フラップ鎖を優先すると予想される。したがって、プライム編集の効率における潜在的な制限要因は、編集を含有する3'フラップが5'フラップストランドに効果的に侵入し変位しないことであってもよい。更に、成功した3'フラップの浸潤及び5'フラップの除去は、二本鎖DNAゲノムの一方の鎖に編集を組み込むだけである。編集の永続的なインストールは、編集された鎖を鋳型として使用して未編集の相補的DNA鎖を置換するための細胞DNA修復を必要とする。二次sgRNA(すなわち、PE3系)を使用して編集に隣接する未編集の鎖にニックを導入することによって、編集された鎖よりも未編集の鎖の置換を促進するように細胞が作製され得るが(上の工程4)、このプロセスは依然としてDNA修復の第2段階に依存する。

【００１７】

本開示は、DNAミスマッチ修復(MMR)系を更に阻害すること、遮断すること、又はそうでなければ不活性化することを含む、プライム編集に対する修飾されたアプローチを記載する。特定の態様では、DNAミスマッチ修復(MMR)系の、MLH1、PMS2(又はMutLアルファ)、PMS1(又はMutLベータ)、MLH3(又はMutLガンマ)、MutSアルファ(MSH2-MSH6)、MutSベータ(MSH2-MSH3)、MSH2、MSH6、PCNA、RFC、EXO1、POLδ、及びPCNAを包含するがこれらに限定されないMMR系の1つ以上のタンパク質が阻害、遮断、又は他の方法で不活性化され得る。本開示は、例として、MMR系のタンパク質をコードする遺伝子、例として、MLH1、PMS2(又はMutLアルファ)、PMS1(又はMutLベータ)、MLH3(又はMutLガンマ)、MutSアルファ(MSH2-MSH6)、MutSベータ(MSH2-MSH3)、MSH2、MSH6、PCNA、RFC、EXO1、POLδ及びPCNAに1つ以上の突然変異を導入することによる、遺伝子レベルでのMMR系の1つ以上の重要なタンパク質の不活性化を包含するが、これらに限定されない、DNAミスマッチ修復(MMR)系を阻害するか、阻止するか、そうでなければ不活性化する任意の適切な手段を企図する。

【００１８】

したがって、一側面では、本開示は、DNAミスマッチ修復(MMR)系を遮断、阻害、回避、又は他の方法で不活性化しながら、プライム編集を使用してヌクレオチド分子(例として、ゲノム)を編集するための方法を提供する。

【００１９】

別の側面では、本開示は、MMR系のタンパク質、例としてMLH1、PMS2(又はMutLアルファ)、PMS1(又はMutLベータ)、MLH3(又はMutLガンマ)、MutSアルファ(MSH2-MSH6)、MutSベータ(MSH2-MSH3)、MSH2、MSH6、PCNA、RFC、EXO1、POLδ、及びPCNAを遮断、阻害、回避、又はそうでなければ不活性化しながら、プライム編集を使用してヌクレオチド分子(例として、ゲノム)を編集するための方法を提供する。

【００２０】

更に別の側面では、本開示は、MLH1又はそのバリアントを遮断、阻害、回避、又は

他の方法で不活性化しながら、プライム編集を使用してヌクレオチド分子(例として、ゲノム)を編集するための方法を提供する。

【００２１】

別の側面では、本開示は、ＰＭＳ2(又はＭｕｔＬアルファ)又はそのバリアントを遮断し、阻害し、回避し、又はそうでなければ不活性化しながら、プライム編集を使用してヌクレオチド分子(例として、ゲノム)を編集するための方法を提供する。

【００２２】

更に別の側面では、本開示は、ＰＭＳ1(又はＭｕｔＬベータ)又はそのバリアントを遮断し、阻害し、回避し、又はそうでなければ不活性化しながら、プライム編集を使用してヌクレオチド分子(例として、ゲノム)を編集するための方法を提供する。

【００２３】

更に別の側面では、本開示は、ＭＬＨ3(又はＭｕｔＬガンマ)又はそのバリアントを遮断し、阻害し、回避し、又はそうでなければ不活性化しながら、プライム編集を使用してヌクレオチド分子(例として、ゲノム)を編集するための方法を提供する。

【００２４】

別の側面では、本開示は、ＭｕｔＳ alpha(ＭＳＨ2-ＭＳＨ6)又はそのバリアントを遮断し、阻害し、回避し、又はそうでなければ不活性化しながら、プライム編集を使用してヌクレオチド分子(例として、ゲノム)を編集するための方法を提供する。

【００２５】

更に別の側面では、本開示は、ＭＳＨ2又はそのバリアントを遮断、阻害、回避、又は他の方法で不活性化しながら、プライム編集を使用してヌクレオチド分子(例として、ゲノム)を編集するための方法を提供する。

【００２６】

別の側面では、本開示は、ＭＳＨ6又はそのバリアントを遮断、阻害、回避、又は他の方法で不活性化しながら、プライム編集を使用してヌクレオチド分子(例として、ゲノム)を編集するための方法を提供する。

【００２７】

更に別の側面では、本開示は、ＰＣＮＡ又はそのバリアントを遮断、阻害、回避、又は他の方法で不活性化しながら、プライム編集を使用してヌクレオチド分子(例として、ゲノム)を編集するための方法を提供する。

【００２８】

更に別の側面では、本開示は、ＲＦＣ又はそのバリアントを遮断、阻害、回避、又は他の方法で不活性化しながら、プライム編集を使用してヌクレオチド分子(例として、ゲノム)を編集するための方法を提供する。

【００２９】

別の側面では、本開示は、ＥＸＯ1又はそのバリアントを遮断、阻害、回避、又は他の方法で不活性化しながら、プライム編集を使用してヌクレオチド分子(例として、ゲノム)を編集するための方法を提供する。

【００３０】

更に別の側面では、本開示は、ＰＯＬδ又はそのバリアントを遮断、阻害、回避、又は他の方法で不活性化しながら、プライム編集を使用してヌクレオチド分子(例として、ゲノム)を編集するための方法を提供する。

【００３１】

したがって、一側面では、本開示は、ＤＮＡミスマッチ修復(ＭＭＲ)系を遮断、阻害、回避、又は他の方法で不活性化しながら、プライム編集を使用してヌクレオチド分子(例として、ゲノム)を編集するための方法を提供する。

【００３２】

別の側面では、本開示は、意図された編集の近くに1つ以上のサイレント変異をインストールすることによってＭＭＲを回避する方法を提供し、その結果、ＭＭＲを回避し、それによってプライム編集の編集効率を改善する。種々の態様では、インストールされるサ

イレント変異の数は、1つ、又は2つ、又は3つ、又は4つ、又は5つ、又は6つ、又は7つ、又は8つ、又は9つ、又は10、又は11、又は12、又は13、又は14、又は15、又は16、又は17、又は18、又は19、又は20以上であり得る。もう1つのサイレント突然変異は、意図された編集部位の上流又は下流(又は複数のサイレント突然変異を伴う場合は組み合わせ)、意図された編集部位と同じ又は反対のDNA鎖上(又は複数のサイレント突然変異を伴う場合は組み合わせ)に位置されてもよい。サイレント変異は、意図された編集の上流又は下流に、意図された編集から1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、又はそれ以上のヌクレオチド位置離れて位置されてもよい。様々な態様において、サイレント突然変異インストールによって回避する方法は、1つ以上のサイレント突然変異が、MMRの阻害剤の存在下又は非存在下で、プライム編集によって遺伝子変化をインストールするための所望の部位の近くにインストールされる場合、プライム編集の編集効率の有意な増加をもたらす(例として、少なくとも1.5倍、少なくとも2.0倍、少なくとも2.5倍、少なくとも3.0倍、少なくとも3.5倍、少なくとも4.0倍、少なくとも4.5倍、少なくとも5.0倍、少なくとも5.5倍、少なくとも6.0倍、少なくとも6.5倍、少なくとも7.0倍、少なくとも7.5倍、少なくとも8.0倍、少なくとも8.5倍、少なくとも9.0倍、少なくとも9.5倍、少なくとも10.0倍、少なくとも11倍、少なくとも12倍、少なくとも13倍、少なくとも14倍、少なくとも15倍、少なくとも16倍、少なくとも17倍、少なくとも18倍、少なくとも19倍、少なくとも20倍、少なくとも21倍、少なくとも22倍、少なくとも23倍、少なくとも24倍、少なくとも25倍、少なくとも26倍、少なくとも27倍、少なくとも28倍、少なくとも29倍、少なくとも30倍、少なくとも31倍、少なくとも32倍、少なくとも33倍、少なくとも34倍、少なくとも35倍、少なくとも36倍、少なくとも37倍、少なくとも38倍、少なくとも39倍、少なくとも40倍、少なくとも41倍、少なくとも42倍、少なくとも43倍、少なくとも44倍、少なくとも45倍、少なくとも46倍、少なくとも47倍、少なくとも48倍、少なくとも49倍、少なくとも50倍、少なくとも51倍、少なくとも52倍、少なくとも53倍、少なくとも54倍、少なくとも55倍、少なくとも56倍、少なくとも57倍、少なくとも58倍、少なくとも59倍、少なくとも60倍、少なくとも61倍、少なくとも62倍、少なくとも63倍、少なくとも64倍、少なくとも65倍、少なくとも66倍、少なくとも67倍、少なくとも68倍、少なくとも69倍、少なくとも70倍、少なくとも71倍、少なくとも72倍、少なくとも73倍、少なくとも74倍、又は少なくとも75倍増加される)。様々な態様において、サイレント突然変異インストールによってMMRを回避する方法は、1つ以上のサイレント突然変異が、MMRの阻害剤の存在下又は非存在下で、プライム編集によって遺伝子変化をインストールするための所望の部位の近くにインストールされる場合、プライム編集のインデル形成の頻度の減少をもたらす(例として、少なくとも1.5倍、少なくとも2.0倍、少なくとも2.5倍、少なくとも3.0倍、少なくとも3.5倍、少なくとも4.0倍、少なくとも4.5倍、少なくとも5.0倍、少なくとも5.5倍、少なくとも6.0倍、少なくとも6.5倍、少なくとも7.0倍、少なくとも7.5倍、少なくとも8.0倍、少なくとも8.5倍、少なくとも9.0倍、少なくとも9.5倍、少なくとも10.0倍、少なくとも11倍、少なくとも12倍、少なくとも13倍、少なくとも14倍、少なくとも15倍、少なくとも16倍、少なくとも17倍、少なくとも18倍、少なくとも19倍、少なくとも20倍、少なくとも21倍、少なくとも22倍、少なくとも23倍、少なくとも24倍、少なくとも25倍、少なくとも26倍、少なくとも27倍、少なくとも28倍、少なくとも29倍、少なくとも30倍、少なくとも31倍、少なくとも32倍、少なくとも33倍、少なくとも34倍、少なくとも35倍、少なくとも36倍、少なくとも37倍、少なくとも38倍、少なくとも39倍、少なくとも40倍、少なくとも41倍、少なくとも42倍、少なくとも43倍、少なくとも44倍、少なくとも45倍、少なくとも46倍、少なくとも47倍、少なくとも48倍、少なくとも49倍、少なくとも50倍、少なくとも51倍、少なくとも52倍、少なくとも53倍、少なくとも54倍、少なくとも55倍、少なくとも56倍、少なくとも57倍、少なくとも58倍、少なくとも59倍、少なくとも60倍、少なくとも61倍、少なくとも62倍、少なくとも63倍

、少なくとも64倍、少なくとも65倍、少なくとも66倍、少なくとも67倍、少なくとも68倍、少なくとも69倍、少なくとも70倍、少なくとも71倍、少なくとも72倍、少なくとも73倍、少なくとも74倍、又は少なくとも75倍減少される)。

【００３３】

別の側面では、本開示は、ヌクレオチド分子(例として、ゲノム)を編集するための方法を提供し、標的ヌクレオチド分子を、プライム編集因子及びＭＭＲ系の阻害剤、例として、ＭＬＨ1、ＰＭＳ2(又はＭｕｔＬアルファ)、ＰＭＳ1(又はＭｕｔＬベータ)、ＭＬＨ3(又はＭｕｔＬガンマ)、ＭｕｔＳアルファ(ＭＳＨ2-ＭＳＨ6)、ＭｕｔＳベータ(ＭＳＨ2-ＭＳＨ3)、ＭＳＨ2、ＭＳＨ6、ＰＣＮＡ、ＲＦＣ、ＥＸＯ1、ＰＯＬδ、又はＰＣＮＡの1つ以上の阻害剤と接触させることを含む。様々な態様では、阻害剤は小分子阻害剤であり得る。他の態様では、阻害剤は、抗体、例として中和抗体であり得る。更に他の態様では、阻害剤は、ＭＭＲタンパク質のバリアント(例として、本明細書で「ドミナントネガティブ変異体」、「ドミナントネガティブバリアント」又は「ドミナントネガティブタンパク質」、例として「ドミナントネガティブＭＭＲタンパク質」とも呼ばれる、正常な野生型ＭＭＲタンパク質の機能又は発現に悪影響を及ぼすＭＭＲタンパク質をコードする遺伝子のドミナントネガティブ変異体によってコードされるバリアント)であり得る。いくつかの態様では、阻害剤は、野生型ＭＭＲタンパク質の活性を阻害するＭＭＲタンパク質のドミナントネガティブバリアントである。例えば、阻害剤は、ＭＬＨ1、ＰＭＳ2(又はＭｕｔＬアルファ)、ＰＭＳ1(又はＭｕｔＬベータ)、ＭＬＨ3(又はＭｕｔＬガンマ)、ＭｕｔＳアルファ(ＭＳＨ2-ＭＳＨ6)、ＭｕｔＳベータ(ＭＳＨ2-ＭＳＨ3)、ＭＳＨ2、ＭＳＨ6、ＰＣＮＡ、ＲＦＣ、ＥＸＯ1、ＰＯＬδ、又はＰＣＮＡの1つ以上のＭＬＨ1タンパク質バリアント(例として、ドミナントネガティブ変異体)、例として、ＭＬＨ1のドミナントネガティブ変異体であり得る。更に他の態様では、阻害剤は、転写のレベル、例として、ＭＬＨ1、ＰＭＳ2(又はＭｕｔＬアルファ)、ＰＭＳ1(又はＭｕｔＬベータ)、ＭＬＨ3(又はＭｕｔＬガンマ)、ＭｕｔＳアルファ(ＭＳＨ2-ＭＳＨ6)、ＭｕｔＳベータ(ＭＳＨ2-ＭＳＨ3)、ＭＳＨ2、ＭＳＨ6、ＰＣＮＡ、ＲＦＣ、ＥＸＯ1、ＰＯＬδ又はＰＣＮＡをコードする転写物のレベルをノックダウンするｓｉＲＮＡ又は他の核酸薬剤で標的化され得る。更に他の態様では、「標的ヌクレオチド分子をプライム編集因子と接触させる」工程は、(ｉ)脂質送達システムと複合体化した有効量のプライム編集因子融合タンパク質(例として、ＰＥ1又はＰＥ2)を細胞に直接送達することと、(ｉｉ)プライム編集融合タンパク質及び/又は適切なｐｅｇＲＮＡをコードするｍＲＮＡを含むｍＲＮＡ又は送達複合体を細胞に送達することと、(ｉｉｉ)1つ以上のＤＮＡベクター上のプライム編集因子融合タンパク質及び/又は適切なｐｅｇＲＮＡをコードするＤＮＡベクター(例として、ＡＡＶ又はレンチウイルスベクター、プラスミド、又は他の核酸送達ベクター)と、を包含し得る。

【００３４】

更に別の側面では、本開示は、ＭＬＨ1又はそのバリアントを遮断、阻害、又は他の方法で不活性化しながら、プライム編集を使用してヌクレオチド分子(例として、ゲノム)を編集するための方法を提供する。別の側面では、本開示は、標的ヌクレオチド分子をＭＬＨ1のプライム編集因子及び阻害剤と接触させることを含む、ヌクレオチド分子(例として、ゲノム)を編集するための方法を提供する。様々な態様では、阻害剤は小分子阻害剤であり得る。他の態様では、阻害剤は、抗ＭＬＨ1抗体、例として、ＭＬＨ1を不活性化する中和抗体であり得る。更に他の態様では、阻害剤は、ＭＬＨ1のドミナントネガティブ変異体であり得る。更に他の態様では、阻害剤は、ＭＬＨ1の転写物、例として、ＭＬＨ1をコードする転写物のレベルをノックダウンするｓｉＲＮＡ又は他の核酸薬剤のレベルで標的化され得る。更に他の態様では、「標的ヌクレオチド分子をプライム編集因子と接触させる」工程は、(ｉ)脂質送達システムと複合体化した有効量のプライム編集因子融合タンパク質(例として、ＰＥ1又はＰＥ2)を細胞に直接送達することと、(ｉｉ)プライム編集融合タンパク質及び/又は適切なｐｅｇＲＮＡをコードするｍＲＮＡを含むｍＲＮＡ又は送達複合体を細胞に送達することと、(ｉｉｉ)1つ以上のＤＮＡベクター上のプライム編集因子融合タンパク質及び/又は適切なｐｅｇＲＮＡをコードするＤＮＡベクター(例として、ＡＡＶ又はレンチウイルスベクター、プラスミド、又は他の核酸送達ベクター)と、を包含し得る。

【００３５】
更に別の側面では、本開示は、ＰＭＳ２(又はＭｕｔＬアルファ)又はそのバリアントを遮断し、阻害し、又はそうでなければ不活性化しながら、プライム編集を使用してヌクレオチド分子(例として、ゲノム)を編集するための方法を提供する。別の側面では、本開示は、標的ヌクレオチド分子をＰＭＳ２(又はＭｕｔＬアルファ)のプライム編集因子及び阻害剤と接触させることを含む、ヌクレオチド分子(例として、ゲノム)を編集するための方法を提供する。様々な態様では、阻害剤は小分子阻害剤であり得る。他の態様では、阻害剤は、抗ＰＭＳ２(又はＭｕｔＬアルファ)抗体、例としてＰＭＳ２(又はＭｕｔＬアルファ)を不活性化する中和抗体であり得る。更に他の態様では、阻害剤は、ＰＭＳ２(又はＭｕｔＬアルファ)のドミナントネガティブ変異体であり得る。更に他の態様では、阻害剤は、ＰＭＳ２(又はＭｕｔＬアルファ)、例としてｓｉＲＮＡ又はＭＬ ＰＭＳ２(又はＭｕｔＬアルファ)をコードする転写物のレベルをノックダウンする他の核酸作用物質の転写レベルで標的化され得る。更に他の態様では、「標的ヌクレオチド分子をプライム編集因子と接触させる」工程は、(ｉ)脂質送達システムと複合体化した有効量のプライム編集因子融合タンパク質(例として、ＰＥ１又はＰＥ２)を細胞に直接送達することと、(ｉｉ)プライム編集融合タンパク質及び/又は適切なｐｅｇＲＮＡをコードするｍＲＮＡを含むｍＲＮＡ又は送達複合体を細胞に送達することと、(ｉｉｉ)１つ以上のＤＮＡベクター上のプライム編集因子融合タンパク質及び/又は適切なｐｅｇＲＮＡをコードするＤＮＡベクター(例として、ＡＡＶ又はレンチウイルスベクター、プラスミド、又は他の核酸送達ベクター)と、を包含し得る。

【００３６】
更に別の側面では、本開示は、ＰＭＳ１(又はＭｕｔＬベータ)又はそのバリアントを遮断し、阻害し、又はそうでなければ不活性化しながら、プライム編集を使用してヌクレオチド分子(例として、ゲノム)を編集するための方法を提供する。別の側面では、本開示は、標的ヌクレオチド分子をＰＭＳ１(又はＭｕｔＬベータ)のプライム編集因子及び阻害剤と接触させることを含む、ヌクレオチド分子(例として、ゲノム)を編集するための方法を提供する。様々な態様では、阻害剤は小分子阻害剤であり得る。他の態様では、阻害剤は、抗ＰＭＳ１(又はＭｕｔＬベータ)抗体、例としてＰＭＳ１(又はＭｕｔＬベータ)を不活性化する中和抗体であり得る。更に他の態様では、阻害剤は、ＰＭＳ１(又はＭｕｔＬベータ)のドミナントネガティブ変異体であり得る。更に他の態様では、阻害剤は、ＰＭＳ１(又はＭｕｔＬベータ)、例として、ＰＭＳ１(又はＭｕｔＬベータ)をコードする転写物のレベルをノックダウンするｓｉＲＮＡ又は他の核酸薬剤の転写レベルで標的化され得る。更に他の態様では、「標的ヌクレオチド分子をプライム編集因子と接触させる」工程は、(ｉ)脂質送達システムと複合体化した有効量のプライム編集因子融合タンパク質(例として、ＰＥ１又はＰＥ２)を細胞に直接送達することと、(ｉｉ)プライム編集融合タンパク質及び/又は適切なｐｅｇＲＮＡをコードするｍＲＮＡを含むｍＲＮＡ又は送達複合体を細胞に送達することと、(ｉｉｉ)１つ以上のＤＮＡベクター上のプライム編集因子融合タンパク質及び/又は適切なｐｅｇＲＮＡをコードするＤＮＡベクター(例として、ＡＡＶ又はレンチウイルスベクター、プラスミド、又は他の核酸送達ベクター)と、を包含し得る。

【００３７】
更に別の側面では、本開示は、ＭＬＨ３(又はＭｕｔＬガンマ)又はそのバリアントを遮断し、阻害し、又はそうでなければ不活性化しながら、プライム編集を使用してヌクレオチド分子(例として、ゲノム)を編集するための方法を提供する。別の側面では、本開示は、標的ヌクレオチド分子をＭＬＨ３(又はＭｕｔＬガンマ)のプライム編集因子及び阻害剤と接触させることを含む、ヌクレオチド分子(例として、ゲノム)を編集するための方法を提供する。様々な態様では、阻害剤は小分子阻害剤であり得る。他の態様では、阻害剤は、抗ＭＬＨ３(又はＭｕｔＬガンマ)抗体、例としてＭＬＨ３(又はＭｕｔＬガンマ)を不活性化する中和抗体であり得る。更に他の態様では、阻害剤は、ＭＬＨ３(又はＭｕｔＬガンマ)のドミナントネガティブ変異体であり得る。更に他の態様では、阻害剤は、Ｐ ＭＬＨ３(又はＭｕｔＬガンマ)、例として、ＭＬＨ３(又はＭｕｔＬガンマ)をコードする転写物のレベルをノックダウンするｓｉＲＮＡ又は他の核酸薬剤の転写レベルで標的化され得る。更に他の態様では、「標的ヌク

レオチド分子をプライム編集因子と接触させる」工程は、(i)脂質送達システムと複合体化した有効量のプライム編集因子融合タンパク質(例として、PE1又はPE2)を細胞に直接送達することと、(ii)プライム編集融合タンパク質及び/又は適切なpegRNAをコードするmRNAを含むmRNA又は送達複合体を細胞に送達することと、(iii)1つ以上のDNAベクター上のプライム編集因子融合タンパク質及び/又は適切なpegRNAをコードするDNAベクター(例として、AAV又はレンチウイルスベクター、プラスミド、又は他の核酸送達ベクター)と、を包含し得る。

【００３８】

更に別の側面では、本開示は、MutS alpha(MSH2-MSH6)又はそのバリアントを遮断し、阻害し、又はそうでなければ不活性化しながら、プライム編集を使用してヌクレオチド分子(例として、ゲノム)を編集するための方法を提供する。別の側面において、本開示は、ヌクレオチド分子(例として、ゲノム)を編集するための方法であって、標的ヌクレオチド分子をプライム編集因子及びMutSアルファ(MSH2-MSH6)の阻害剤と接触させることを含む、方法を提供する。様々な態様では、阻害剤は小分子阻害剤であり得る。他の態様では、阻害剤は、抗MutSアルファ(MSH2-MSH6)抗体、例として、MutSアルファ(MSH2-MSH6)を不活性化する中和抗体であり得る。更に他の態様では、阻害剤は、MutSアルファ(MSH2-MSH6)のドミナントネガティブ変異体であり得る。更に他の態様では、阻害剤は、MutSアルファ(MSH2-MSH6)、例として、MutSアルファ(MSH2-MSH6)をコードする転写物のレベルをノックダウンするsiRNA又は他の核酸薬剤の転写レベルで標的化され得る。更に他の態様では、「標的ヌクレオチド分子をプライム編集因子と接触させる」工程は、(i)脂質送達システムと複合体化した有効量のプライム編集因子融合タンパク質(例として、PE1又はPE2)を細胞に直接送達することと、(ii)プライム編集融合タンパク質及び/又は適切なpegRNAをコードするmRNAを含むmRNA又は送達複合体を細胞に送達することと、(iii)1つ以上のDNAベクター上のプライム編集因子融合タンパク質及び/又は適切なpegRNAをコードするDNAベクター(例として、AAV又はレンチウイルスベクター、プラスミド、又は他の核酸送達ベクター)と、を包含し得る。

【００３９】

更に別の側面では、本開示は、MSH2又はそのバリアントを遮断、阻害、又は他の方法で不活性化しながら、プライム編集を使用してヌクレオチド分子(例として、ゲノム)を編集するための方法を提供する。別の側面では、本開示は、標的ヌクレオチド分子をMSH2のプライム編集因子及び阻害剤と接触させることを含む、ヌクレオチド分子(例として、ゲノム)を編集するための方法を提供する。様々な態様では、阻害剤は小分子阻害剤であり得る。他の態様では、阻害剤は、抗MSH2抗体、例として、MSH2を不活性化する中和抗体であり得る。更に他の態様では、阻害剤は、MSH2のドミナントネガティブ変異体であり得る。更に他の態様では、阻害剤は、MSH2の転写物、例として、MSH2をコードする転写物のレベルをノックダウンするsiRNA又は他の核酸薬剤のレベルで標的化され得る。更に他の態様では、「標的ヌクレオチド分子をプライム編集因子と接触させる」工程は、(i)脂質送達システムと複合体化した有効量のプライム編集因子融合タンパク質(例として、PE1又はPE2)を細胞に直接送達することと、(ii)プライム編集融合タンパク質及び/又は適切なpegRNAをコードするmRNAを含むmRNA又は送達複合体を細胞に送達することと、(iii)1つ以上のDNAベクター上のプライム編集因子融合タンパク質及び/又は適切なpegRNAをコードするDNAベクター(例として、AAV又はレンチウイルスベクター、プラスミド、又は他の核酸送達ベクター)と、を包含し得る。

【００４０】

更に別の側面では、本開示は、MSH6又はそのバリアントを遮断、阻害、又は他の方法で不活性化しながら、プライム編集を使用してヌクレオチド分子(例として、ゲノム)を編集するための方法を提供する。別の側面では、本開示は、標的ヌクレオチド分子をMSH6のプライム編集因子及び阻害剤と接触させることを含む、ヌクレオチド分子(例として、ゲノム)を編集するための方法を提供する。様々な態様では、阻害剤は小分子阻害剤であり得る。他の態様では、阻害剤は、抗MSH6抗体、例として、MSH6を不活性化する

中和抗体であり得る。更に他の態様では、阻害剤は、MSH6のドミナントネガティブ変異体であり得る。更に他の態様では、阻害剤は、MSH6の転写物、例として、MSH6をコードする転写物のレベルをノックダウンするsiRNA又は他の核酸薬剤のレベルで標的化され得る。更に他の態様では、「標的ヌクレオチド分子をプライム編集因子と接触させる」工程は、(i)脂質送達システムと複合体化した有効量のプライム編集因子融合タンパク質(例として、PE1又はPE2)を細胞に直接送達することと、(ii)プライム編集融合タンパク質及び/又は適切なpegRNAをコードするmRNAを含むmRNA又は送達複合体を細胞に送達することと、(iii)1つ以上のDNAベクター上のプライム編集因子融合タンパク質及び/又は適切なpegRNAをコードするDNAベクター(例として、AAV又はレンチウイルスベクター、プラスミド、又は他の核酸送達ベクター)と、を包含し得る。

【００４１】

更に別の側面では、本開示は、PCNA又はそのバリアントを遮断、阻害、又は他の方法で不活性化しながら、プライム編集を使用してヌクレオチド分子(例として、ゲノム)を編集するための方法を提供する。別の側面では、本開示は、標的ヌクレオチド分子をPCNAのプライム編集因子及び阻害剤と接触させることを含む、ヌクレオチド分子(例として、ゲノム)を編集するための方法を提供する。様々な態様では、阻害剤は小分子阻害剤であり得る。他の態様では、阻害剤は、抗PCNA抗体、例として、PCNAを不活性化する中和抗体であり得る。更に他の態様では、阻害剤は、PCNAのドミナントネガティブ変異体であり得る。更に他の態様では、阻害剤は、PCNAの転写物、例として、PCNAをコードする転写物のレベルをノックダウンするsiRNA又は他の核酸薬剤のレベルで標的化され得る。更に他の態様では、「標的ヌクレオチド分子をプライム編集因子と接触させる」工程は、(i)脂質送達システムと複合体化した有効量のプライム編集因子融合タンパク質(例として、PE1又はPE2)を細胞に直接送達することと、(ii)プライム編集融合タンパク質及び/又は適切なpegRNAをコードするmRNAを含むmRNA又は送達複合体を細胞に送達することと、(iii)1つ以上のDNAベクター上のプライム編集因子融合タンパク質及び/又は適切なpegRNAをコードするDNAベクター(例として、AAV又はレンチウイルスベクター、プラスミド、又は他の核酸送達ベクター)と、を包含し得る。

【００４２】

更に別の側面では、本開示は、RFC又はそのバリアントを遮断、阻害、又は他の方法で不活性化しながら、プライム編集を使用してヌクレオチド分子(例として、ゲノム)を編集するための方法を提供する。別の側面では、本開示は、標的ヌクレオチド分子をRFCのプライム編集因子及び阻害剤と接触させることを含む、ヌクレオチド分子(例として、ゲノム)を編集するための方法を提供する。様々な態様では、阻害剤は小分子阻害剤であり得る。他の態様では、阻害剤は、抗RFC抗体、例として、RFCを不活性化する中和抗体であり得る。更に他の態様では、阻害剤は、RFCのドミナントネガティブ変異体であり得る。更に他の態様では、阻害剤は、RFCの転写物、例として、RFCをコードする転写物のレベルをノックダウンするsiRNA又は他の核酸薬剤のレベルで標的化され得る。更に他の態様では、「標的ヌクレオチド分子をプライム編集因子と接触させる」工程は、(i)脂質送達システムと複合体化した有効量のプライム編集因子融合タンパク質(例として、PE1又はPE2)を細胞に直接送達することと、(ii)プライム編集融合タンパク質及び/又は適切なpegRNAをコードするmRNAを含むmRNA又は送達複合体を細胞に送達することと、(iii)1つ以上のDNAベクター上のプライム編集因子融合タンパク質及び/又は適切なpegRNAをコードするDNAベクター(例として、AAV又はレンチウイルスベクター、プラスミド、又は他の核酸送達ベクター)と、を包含し得る。

【００４３】

更に別の側面では、本開示は、EXO1又はそのバリアントを遮断、阻害、又は他の方法で不活性化しながら、プライム編集を使用してヌクレオチド分子(例として、ゲノム)を編集するための方法を提供する。別の側面では、本開示は、標的ヌクレオチド分子をEXO1のプライム編集因子及び阻害剤と接触させることを含む、ヌクレオチド分子(例として、ゲノム)を編集するための方法を提供する。様々な態様では、阻害剤は小分子阻害剤であ

り得る。他の態様では、阻害剤は、抗EXO1抗体、例として、EXO1を不活性化する中和抗体であり得る。更に他の態様では、阻害剤は、EXO1のドミナントネガティブ変異体であり得る。更に他の態様では、阻害剤は、EXO1の転写物、例として、EXO1をコードする転写物のレベルをノックダウンするsiRNA又は他の核酸薬剤のレベルで標的化され得る。更に他の態様では、「標的ヌクレオチド分子をプライム編集因子と接触させる」工程は、(i)脂質送達システムと複合体化した有効量のプライム編集因子融合タンパク質(例として、PE1又はPE2)を細胞に直接送達することと、(ii)プライム編集融合タンパク質及び/又は適切なpegRNAをコードするmRNAを含むmRNA又は送達複合体を細胞に送達することと、(iii)1つ以上のDNAベクター上のプライム編集因子融合タンパク質及び/又は適切なpegRNAをコードするDNAベクター(例として、AAV又はレンチウイルスベクター、プラスミド、又は他の核酸送達ベクター)と、を包含し得る。

【００４４】

更に別の側面では、本開示は、POLδ又はそのバリアントを遮断、阻害、又は他の方法で不活性化しながら、プライム編集を使用してヌクレオチド分子(例として、ゲノム)を編集するための方法を提供する。別の側面では、本開示は、標的ヌクレオチド分子をPOLδのプライム編集因子及び阻害剤と接触させることを含む、ヌクレオチド分子(例として、ゲノム)を編集するための方法を提供する。様々な態様では、阻害剤は小分子阻害剤であり得る。他の態様では、阻害剤は、抗POLδ抗体、例として、POLδを不活性化する中和抗体であり得る。更に他の態様では、阻害剤は、POLδのドミナントネガティブ変異体であり得る。更に他の態様では、阻害剤は、POLδの転写物、例として、POLδをコードする転写物のレベルをノックダウンするsiRNA又は他の核酸薬剤のレベルで標的化され得る。更に他の態様では、「標的ヌクレオチド分子をプライム編集因子と接触させる」工程は、(i)脂質送達システムと複合体化した有効量のプライム編集因子融合タンパク質(例として、PE1又はPE2)を細胞に直接送達することと、(ii)プライム編集融合タンパク質及び/又は適切なpegRNAをコードするmRNAを含むmRNA又は送達複合体を細胞に送達することと、(iii)1つ以上のDNAベクター上のプライム編集因子融合タンパク質及び/又は適切なpegRNAをコードするDNAベクター(例として、AAV又はレンチウイルスベクター、プラスミド、又は他の核酸送達ベクター)と、を包含し得る。

【００４５】

一側面では、本開示は、プライム編集によって核酸分子を編集するための方法を提供する。いくつかの態様において、方法は、核酸分子を、プライム編集因子、pegRNA及びDNAミスマッチ修復経路の阻害剤と接触させ、それによって標的部位において核酸分子に対する1つ以上の修飾をインストールすることを含む。

【００４６】

方法は、プライム編集の効率を高め、及び/又はインデル形成の頻度を低下させてもよい。いくつかの態様では、プライム編集効率は、DNAミスマッチ修復経路の阻害剤の存在下で、少なくとも1.5倍、少なくとも2.0倍、少なくとも2.5倍、少なくとも3.0倍、少なくとも3.5倍、少なくとも4.0倍、少なくとも4.5倍、少なくとも5.0倍、少なくとも5.5倍、少なくとも6.0倍、少なくとも6.5倍、少なくとも7.0倍、少なくとも7.5倍、少なくとも8.0倍、少なくとも8.5倍、少なくとも9.0倍、少なくとも9.5倍、又は少なくとも10.0倍増加される。いくつかの態様において、インデル形成の頻度は、DNAミスマッチ修復経路の阻害剤の存在下において、少なくとも1.5倍、少なくとも2.0倍、少なくとも2.5倍、少なくとも3.0倍、少なくとも3.5倍、少なくとも4.0倍、少なくとも4.5倍、少なくとも5.0倍、少なくとも5.5倍、少なくとも6.0倍、少なくとも6.5倍、少なくとも7.0倍、少なくとも7.5倍、少なくとも8.0倍、少なくとも8.5倍、少なくとも9.0倍、少なくとも9.5倍、又は少なくとも10.0倍にて減少する。

【００４７】

いくつかの態様において、DNAミスマッチ修復経路の阻害剤はDNAミスマッチ修復経路の1つ以上のタンパク質を阻害する。いくつかの態様において、1つ以上のタンパク質は、MLH1、PMS2(又はMutLアルファ)、PMS1(又はMutLベータ)、MLH3(又はMut

Lガンマ)、MutSアルファ(MSH2-MSH6)、MutSベータ(MSH2-MSH3)、MSH2、MSH6、PCNA、RFC、EXO1、POLδ及びPCNAからなる群から選択される。特定の態様では、1つ以上のタンパク質はMLH1である。いくつかの態様では、MLH1は、配列番号204のアミノ酸配列、又は配列番号204と少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は最大100%(100%を包含する)の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【0048】

方法で利用される阻害剤は、抗体、小分子、低分子干渉RNA(siRNA)、低分子非コードマイクロRNA、又は野生型MMRタンパク質の活性を阻害するMMRタンパク質のドミナントネガティブバリアント(例として、MLH1のドミナントネガティブバリアント)であってもよい。特定の態様では、阻害剤は、DNAミスマッチ修復経路の1つ以上のタンパク質の活性を阻害する抗体である。いくつかの態様において、阻害剤は、DNAミスマッチ修復経路の1つ以上のタンパク質の活性を阻害する小分子である。特定の態様では、阻害剤は、DNAミスマッチ修復経路の1つ以上のタンパク質の活性を阻害する低分子干渉RNA(siRNA)又は低分子非コードマイクロRNAである。いくつかの態様では、阻害剤は、MLH1を阻害するMLH1のドミナントネガティブバリアントである。

【0049】

いくつかの態様では、ドミナントネガティブバリアントは、(a)MLH1 E34A(配列番号222)、(b)MLH1 Δ756(配列番号208)、(c)MLH1 Δ754-756(配列番号209)、(d)MLH1 E34A Δ754-756(配列番号210)、(e)MLH1 1-335(配列番号211)、(f)MLH1 1-335 E34A(配列番号212)、(g)MLH1 1-335 NLS^{SV40}(配列番号213)、(h)MLH1 501-756(配列番号215)、(i)MLH1 501-753(配列番号216)、(j)MLH1 461-753(配列番号218)、又は(k)NLS^{SV40} MLH1 501-753(配列番号223)、あるいは配列番号208～213、215、216、218、222又は223のいずれかと少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は最大100%(100%を包含する)の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むポリペプチドである。

【0050】

本開示の方法で利用されるプライム編集因子は、複数の構成要素を含んでもよい。いくつかの態様では、プライム編集因子は、napDNAbp及びポリメラーゼを含む。いくつかの態様では、napDNAbpは、ヌクレアーゼ活性Cas9ドメイン、ヌクレアーゼ不活性Cas9ドメイン、又はCas9ニッカーゼドメイン若しくはそのバリアントである。特定の態様では、napDNAbpは、Cas9、Cas12e、Cas12d、Cas12a、Cas12b1、Cas13a、Cas12c、Cas12b2、Cas13a、Cas12c、Cas12d、Cas12e、Cas12h、Cas12i、Cas12g、Cas12f(Cas14)、Cas12f1、Cas12j(CasΦ)、及びアルゴノートからなる群から選択され、任意選択でニッカーゼ活性を有する。特定の態様では、napDNAbpは、配列番号2、4～67、若しくは99(PEmax)のいずれか1つのアミノ酸配列、又は配列番号2、4～67、若しくは99(PEmax)のいずれか1つと少なくとも80%、85%、90%、95%、若しくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。特定の態様では、napDNAbpは、配列番号2若しくは配列番号37(例として、PE1及びPE2のnapDNAbp)のアミノ酸配列、又は配列番号2と少なくとも80%、85%、90%、95%、若しくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの態様では、ポリメラーゼは、DNA依存性DNAポリメラーゼ又はRNA依存性DNAポリメラーゼである。いくつかの態様において、ポリメラーゼは逆転写酵素である。特定の態様では、逆転写酵素は、配列番号69～98のいずれか1つのアミノ酸配列、又は配列番号69～98のいずれか1つと少なくとも80%、85%、90%、95%、若しくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【0051】

napDNAbp及びプライム編集因子のポリメラーゼは、融合タンパク質を形成するために一緒に結合されてもよい。いくつかの態様では、napDNAbp及びプライム編集因子のポリメラーゼは、リンカーによって連結されて融合タンパク質を形成する。特定の態様では、リンカーは、配列番号102、若しくは118～131のいずれか1つのアミノ酸配列、又は配列番号102、若しくは118～131のいずれか1つと少なくとも80％、85％、90％、95％、若しくは99％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、リンカーは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、38、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、又は50アミノ酸長である。

【００５２】

方法(例として、プライム編集因子、pegRNA、及び/又はDNAミスマッチ修復経路の阻害剤)で使用される成分は、DNAベクター上にコードされてもよい。いくつかの態様では、プライム編集因子、pegRNA、及びDNAミスマッチ修復経路の阻害剤は、1つ以上のDNAベクター上にコードされる。特定の態様では、1つ以上のDNAベクターは、AAV又はレンチウイルスDNAベクターを含む。いくつかの態様では、AAVベクターは、血清型1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10である。

【００５３】

本開示の方法で利用されるプライム編集因子は、追加の構成要素に更に結合されてもよい。いくつかの態様において、融合タンパク質としてのプライム編集因子は、第2のリンカーによってDNAミスマッチ修復経路の阻害剤に更に結合される。ある特定の態様において、第2のリンカーは、自己加水分解性リンカーである。特定の態様では、第2のリンカーは、配列番号102、118～131、若しくは233～236のいずれか1つのアミノ酸配列、又は配列番号102、118～131、若しくは233～236のいずれか1つと少なくとも80％、85％、90％、95％、若しくは99％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの態様では、第2のリンカーは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49又は50アミノ酸長である。

【００５４】

いくつかの態様では、標的部位にインストールされた核酸分子に対する1つ以上の修飾は、1つ以上のトランジション、1つ以上のトランスバージョン、1つ以上の挿入、1つ以上の欠失、又は1つ以上の逆位を含む。特定の態様では、1つ以上のトランジションは、(a)TからC;(b)AからG;(c)CからT;(d)GからAからなる群から選択される。特定の態様では、1つ以上のトランスバージョンは、(a)TからA;(b)TからG;(c)CからG;(d)CからA;(e)AからT;(f)AからC;(g)GからC;及び(h)GからTからなる群から選択される。特定の態様では、1つ以上の修飾は、(1)G:C塩基対をT:A塩基対に、(2)G:C塩基対をA:T塩基対に、(3)G:C塩基対をC:G塩基対に、(4)T:A塩基対をG:C塩基対に、(5)T:A塩基対をA:T塩基対に、(6)T:A塩基対をC:G塩基対に、(7)C:G塩基対をG:C塩基対に、(8)C:G塩基対をT:A塩基対に、(9)C:G塩基対をA:T塩基対に、(10)A:T塩基対をT:A塩基対に、(11)A:T塩基対をG:C塩基対に、又は(12)A:T塩基対をC:G塩基対に変更することを含む。いくつかの態様において、1つ以上の修飾は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24又は25ヌクレオチドの挿入又は欠失を含む。

【００５５】

本開示の方法は、1つ以上の疾患関連遺伝子に対する修正を行うために使用されてもよい。いくつかの態様において、1つ以上の修飾は、疾患関連遺伝子に対する修正を含む。特定の態様では、疾患関連遺伝子は、以下からなる群:心疾患;高血圧;アルツハイマー病;関節炎;糖尿病;癌;及び肥満から選択される多遺伝子性障害に関連される。特定の態様では、疾患関連遺伝子は、アデノシンデアミナーゼ(ADA)欠損症;α1アンチトリプシン欠

損症;嚢胞性線維症;デュシェンヌ型筋ジストロフィ;ガラクトース血症;ヘモクロマトーシス;ハンチントン病;メープルシロップ尿症;マルファン症候群;神経線維腫症1型;先天性爪甲厚膜;フェニルケトン尿症;重度の複合免疫不全;鎌状赤血球症;スミス・レムリ・オピッツ症候群;トリヌクレオチド反復障害;プリオン病;及びテイ・サックス病からなる群から選択される一遺伝子性障害に関連される。

【００５６】

別の側面では、本開示は、プライム編集によって核酸分子を編集するための組成物を提供する。いくつかの態様では、組成物は、プライム編集因子、pegRNA、及びDNAミスマッチ修復経路の阻害剤を含み、組成物は、標的部位で核酸分子に1つ以上の修飾をインストールすることができる。

【００５７】

組成物は、プライム編集の効率を高め、及び/又はインデル形成の頻度を低下させてもよい。いくつかの態様では、プライム編集効率は、DNAミスマッチ修復経路の阻害剤の存在下で、少なくとも1.5倍、少なくとも2.0倍、少なくとも2.5倍、少なくとも3.0倍、少なくとも3.5倍、少なくとも4.0倍、少なくとも4.5倍、少なくとも5.0倍、少なくとも5.5倍、少なくとも6.0倍、少なくとも6.5倍、少なくとも7.0倍、少なくとも7.5倍、少なくとも8.0倍、少なくとも8.5倍、少なくとも9.0倍、少なくとも9.5倍、又は少なくとも10.0倍増加される。いくつかの態様において、インデル形成の頻度は、DNAミスマッチ修復経路の阻害剤の存在下において、少なくとも1.5倍、少なくとも2.0倍、少なくとも2.5倍、少なくとも3.0倍、少なくとも3.5倍、少なくとも4.0倍、少なくとも4.5倍、少なくとも5.0倍、少なくとも5.5倍、少なくとも6.0倍、少なくとも6.5倍、少なくとも7.0倍、少なくとも7.5倍、少なくとも8.0倍、少なくとも8.5倍、少なくとも9.0倍、少なくとも9.5倍、又は少なくとも10.0倍にて減少する。

【００５８】

いくつかの態様において、DNAミスマッチ修復経路の阻害剤はDNAミスマッチ修復経路の1つ以上のタンパク質を阻害する。いくつかの態様において、1つ以上のタンパク質は、MLH1、PMS2(又はMutLアルファ)、PMS1(又はMutLベータ)、MLH3(又はMutLガンマ)、MutSアルファ(MSH2-MSH6)、MutSベータ(MSH2-MSH3)、MSH2、MSH6、PCNA、RFC、EXO1、POLδ及びPCNAからなる群から選択される。特定の態様では、1つ以上のタンパク質はMLH1である。いくつかの態様では、MLH1は、配列番号204のアミノ酸配列、又は配列番号204と少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は最大100%(100%を包含する)の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【００５９】

組成物で利用される阻害剤は、抗体、小分子、低分子干渉RNA(siRNA)、低分子非コードマイクロRNA、又は野生型MMRタンパク質の活性を阻害するMMRタンパク質のドミナントネガティブバリアント(例として、MLH1のドミナントネガティブバリアント)であってもよい。特定の態様では、阻害剤は、DNAミスマッチ修復経路の1つ以上のタンパク質の活性を阻害する抗体である。いくつかの態様において、阻害剤は、DNAミスマッチ修復経路の1つ以上のタンパク質の活性を阻害する小分子である。特定の態様では、阻害剤は、DNAミスマッチ修復経路の1つ以上のタンパク質の活性を阻害する低分子干渉RNA(siRNA)又は低分子非コードマイクロRNAである。いくつかの態様では、阻害剤は、MLH1を阻害するMLH1のドミナントネガティブバリアントである。

【００６０】

いくつかの態様では、ドミナントネガティブバリアントは、(a)MLH1 E34A(配列番号222)、(b)MLH1 Δ756(配列番号208)、(c)MLH1 Δ754-756(配列番号209)、(d)MLH1 E34A Δ754-756(配列番号210)、(e)MLH1 1-335(配列番号211)、(f)MLH1 1-335 E34A(配列番号212)、(g)MLH1 1-335 NLS^{SV40}(配列番号213)、(h)MLH1 501-756(配列番号215)、(i)MLH1 501-753(配列番号216)、(j)MLH1

461-753(配列番号218)、又は(k)NLS^{SV40} MLH1 501-753(配列番号223)、あるいは配列番号208～213、215、216、218、222又は223のいずれかと少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は最大100%(100%を包含する)の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むポリペプチドである。

【００６１】

本開示の組成物に利用されるプライム編集因子は、複数の成分を含む。いくつかの態様では、プライム編集因子は、napDNAbp及びポリメラーゼを含む。いくつかの態様では、napDNAbpは、ヌクレアーゼ活性Cas9ドメイン、ヌクレアーゼ不活性Cas9ドメイン、又はCas9ニッカーゼドメイン若しくはそのバリアントである。特定の態様では、napDNAbpは、Cas9、Cas12e、Cas12d、Cas12a、Cas12b1、Cas13a、Cas12c、Cas12b2、Cas13a、Cas12c、Cas12d、Cas12e、Cas12h、Cas12i、Cas12g、Cas12f(Cas14)、Cas12f1、Cas12j(CasΦ)、及びアルゴノートからなる群から選択され、任意選択でニッカーゼ活性を有する。特定の態様では、napDNAbpは、配列番号2、4～67、若しくは99(PEmax)のいずれか1つのアミノ酸配列、又は配列番号2、4～67、若しくは99(PEmax)のいずれか1つと少なくとも80%、85%、90%、95%、若しくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。特定の態様では、napDNAbpは、配列番号2若しくは配列番号37(すなわち、PE1及びPE2のnapDNAbp)のアミノ酸配列、又は配列番号2若しくは配列番号37と少なくとも80%、85%、90%、95%、若しくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの態様では、ポリメラーゼは、DNA依存性DNAポリメラーゼ又はRNA依存性DNAポリメラーゼである。いくつかの態様において、ポリメラーゼは逆転写酵素である。特定の態様では、逆転写酵素は、配列番号69～98のいずれか1つのアミノ酸配列、又は配列番号69～98のいずれか1つと少なくとも80%、85%、90%、95%、若しくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【００６２】

napDNAbp及びプライム編集因子のポリメラーゼは、融合タンパク質を形成するために一緒に結合されてもよい。いくつかの態様では、napDNAbp及びプライム編集因子のポリメラーゼは、リンカーによって連結されて融合タンパク質を形成する。特定の態様では、リンカーは、配列番号102、118～131のいずれか1つのアミノ酸配列、又は配列番号102、118～131のいずれか1つと少なくとも80%、85%、90%、95%、若しくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、リンカーは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、38、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、又は50アミノ酸長である。

【００６３】

本明細書に開示される組成物で使用される成分(例として、プライム編集因子、pegRNA、及び/又はDNAミスマッチ修復経路の阻害剤)で使用される成分は、DNAベクター上にコードされてもよい。いくつかの態様では、プライム編集因子、pegRNA、及びDNAミスマッチ修復経路の阻害剤は、1つ以上のDNAベクター上にコードされる。特定の態様では、1つ以上のDNAベクターは、AAV又はレンチウイルスDNAベクターを含む。いくつかの態様では、AAVベクターは、血清型1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10である。

【００６４】

本開示の組成物で利用されるプライム編集因子は、追加の構成要素に更に結合されてもよい。いくつかの態様において、融合タンパク質としてのプライム編集因子は、第2のリンカーによってDNAミスマッチ修復経路の阻害剤に更に結合される。ある特定の態様において、第2のリンカーは、自己加水分解性リンカーである。特定の態様では、第2のリ

ンカーは、配列番号102、118～131、若しくは233～236のいずれか1つのアミノ酸配列、又は配列番号102、118～131、若しくは233～236のいずれか1つと少なくとも80%、85%、90%、95%、若しくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの態様では、第2のリンカーは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49又は50アミノ酸長である。

【0065】

いくつかの態様では、標的部位にインストールされた核酸分子に対する1つ以上の修飾は、1つ以上のトランジション、1つ以上のトランスバージョン、1つ以上の挿入、1つ以上の欠失、又は1つ以上の逆位を含む。特定の態様では、1つ以上のトランジションは、(a)TからC;(b)AからG;(c)CからT;(d)GからAからなる群から選択される。特定の態様では、1つ以上のトランスバージョンは、(a)TからA;(b)TからG;(c)CからG;(d)CからA;(e)AからT;(f)AからC;(g)GからC;及び(h)GからTからなる群から選択される。特定の態様では、1つ以上の修飾は、(1)G:C塩基対をT:A塩基対に、(2)G:C塩基対をA:T塩基対に、(3)G:C塩基対をC:G塩基対に、(4)T:A塩基対をG:C塩基対に、(5)T:A塩基対をA:T塩基対に、(6)T:A塩基対をC:G塩基対に、(7)C:G塩基対をG:C塩基対に、(8)C:G塩基対をT:A塩基対に、(9)C:G塩基対をA:T塩基対に、(10)A:T塩基対をT:A塩基対に、(11)A:T塩基対をG:C塩基対に、又は(12)A:T塩基対をC:G塩基対に変更することを含む。いくつかの態様において、1つ以上の修飾は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24又は25ヌクレオチドの挿入又は欠失を含む。

【0066】

本開示の組成物は、1つ以上の疾患関連遺伝子に対する修正を行うために使用されてもよい。いくつかの態様において、1つ以上の修飾は、疾患関連遺伝子に対する修正を含む。特定の態様では、疾患関連遺伝子は、以下からなる群:心疾患;高血圧;アルツハイマー病;関節炎;糖尿病;癌;及び肥満から選択される多遺伝子性障害に関連される。特定の態様では、疾患関連遺伝子は、アデノシンデアミナーゼ(ADA)欠損症;α1アンチトリプシン欠損症;嚢胞性線維症;デュシェンヌ型筋ジストロフィ;ガラクトース血症;ヘモクロマトーシス;ハンチントン病;メープルシロップ尿症;マルファン症候群;神経線維腫症1型;先天性爪甲厚膜;フェニルケトン尿症;重度の複合免疫不全;鎌状赤血球症;スミス・レムリ・オピッツ症候群;トリヌクレオチド反復障害;プリオン病;及びテイ・サックス病からなる群から選択される一遺伝子性障害に関連される。

【0067】

別の側面において、本開示は、プライム編集によってDNA標的部位を編集するためのポリヌクレオチドを提供する。いくつかの態様では、ポリヌクレオチドは、napDNAbp、ポリメラーゼ、及びDNAミスマッチ修復経路の阻害剤をコードする核酸配列を含み、napDNAbp及びポリメラーゼは、DNA標的部位に1つ以上の修飾をインストールするpegRNAの存在下で可能である。

【0068】

ポリヌクレオチドは、プライム編集の効率を高め、及び/又はインデル形成の頻度を低下させてもよい。いくつかの態様では、プライム編集効率は、DNAミスマッチ修復経路の阻害剤の存在下で、少なくとも1.5倍、少なくとも2.0倍、少なくとも2.5倍、少なくとも3.0倍、少なくとも3.5倍、少なくとも4.0倍、少なくとも4.5倍、少なくとも5.0倍、少なくとも5.5倍、少なくとも6.0倍、少なくとも6.5倍、少なくとも7.0倍、少なくとも7.5倍、少なくとも8.0倍、少なくとも8.5倍、少なくとも9.0倍、少なくとも9.5倍、又は少なくとも10.0倍増加される。いくつかの態様において、インデル形成の頻度は、DNAミスマッチ修復経路の阻害剤の存在下において、少なくとも1.5倍、少なくとも2.0倍、少なくとも2.5倍、少なくとも3.0倍、少なくとも3.5倍、少なくとも4.0倍、少なくとも4.5倍、少なくとも5.0倍、少なくとも5.5倍、少なくとも6.0倍、少なくとも6

.5倍、少なくとも7.0倍、少なくとも7.5倍、少なくとも8.0倍、少なくとも8.5倍、少なくとも9.0倍、少なくとも9.5倍、又は少なくとも10.0倍にて減少する。

【００６９】

いくつかの態様において、DNAミスマッチ修復経路の阻害剤はDNAミスマッチ修復経路の1つ以上のタンパク質を阻害する。いくつかの態様において、1つ以上のタンパク質は、MLH1、PMS2(又はMutLアルファ)、PMS1(又はMutLベータ)、MLH3(又はMutLガンマ)、MutSアルファ(MSH2-MSH6)、MutSベータ(MSH2-MSH3)、MSH2、MSH6、PCNA、RFC、EXO1、POLδ及びPCNAからなる群から選択される。特定の態様では、1つ以上のタンパク質はMLH1である。いくつかの態様では、MLH1は、配列番号204のアミノ酸配列、又は配列番号204と少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は最大100%(100%を包含する)の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【００７０】

ポリヌクレオチドで利用される阻害剤は、抗体、小分子、低分子干渉RNA(siRNA)、低分子非コードマイクロRNA、又は野生型MMRタンパク質の活性を阻害するMMRタンパク質のドミナントネガティブバリアント(例として、(MLH1のドミナントネガティブバリアント)であってもよい。特定の態様では、阻害剤は、DNAミスマッチ修復経路の1つ以上のタンパク質の活性を阻害する抗体である。いくつかの態様において、阻害剤は、DNAミスマッチ修復経路の1つ以上のタンパク質の活性を阻害する小分子である。特定の態様では、阻害剤は、DNAミスマッチ修復経路の1つ以上のタンパク質の活性を阻害する低分子干渉RNA(siRNA)又は低分子非コードマイクロRNAである。いくつかの態様では、阻害剤は、MLH1を阻害するMLH1のドミナントネガティブバリアントである。

【００７１】

いくつかの態様では、ドミナントネガティブバリアントは、(a)MLH1 E34A(配列番号222)、(b)MLH1 Δ756(配列番号208)、(c)MLH1 Δ754-756(配列番号209)、(d)MLH1 E34A Δ754-756(配列番号210)、(e)MLH1 1-335(配列番号211)、(f)MLH1 1-335 E34A(配列番号212)、(g)MLH1 1-335 NLS^{SV40}(配列番号213)、(h)MLH1 501-756(配列番号215)、(i)MLH1 501-753(配列番号216)、(j)MLH1 461-753(配列番号218)、又は(k)NLS^{SV40} MLH1 501-753(配列番号223)、あるいは配列番号208～213、215、216、218、222又は223のいずれかと少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は最大100%(100%を包含する)の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むポリペプチドである。

【００７２】

本開示のポリヌクレオチドにおいて利用されるプライム編集因子は、複数の成分(例として、napDNAbp及びポリメラーゼ)を含む。いくつかの態様では、napDNAbpは、ヌクレアーゼ活性Cas9ドメイン、ヌクレアーゼ不活性Cas9ドメイン、又はCas9ニッカーゼドメイン若しくはそのバリアントである。特定の態様では、napDNAbpは、Cas9、Cas12e、Cas12d、Cas12a、Cas12b1、Cas13a、Cas12c、Cas12b2、Cas13a、Cas12c、Cas12d、Cas12e、Cas12h、Cas12i、Cas12g、Cas12f(Cas14)、Cas12f1、Cas12j(CasΦ)、及びアルゴノートからなる群から選択され、任意選択でニッカーゼ活性を有する。特定の態様では、napDNAbpは、配列番号2、4～67、若しくは99(PEmax)のいずれか1つのアミノ酸配列、又は配列番号2、4～67、若しくは99(PEmax)のいずれか1つと少なくとも80%、85%、90%、95%、若しくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。特定の態様では、napDNAbpは、配列番号2若しくは配列番号37(すなわち、PE1及びPE2のnapDNAbp)のアミノ酸配列、又は配列番号2若しくは配列番号37と少なくとも80%、85%、90%、95%、若しくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの態様では、ポリメラーゼは、DNA依存性DN

Aポリメラーゼ又はRNA依存性DNAポリメラーゼである。いくつかの態様において、ポリメラーゼは逆転写酵素である。特定の態様では、逆転写酵素は、配列番号69～98のいずれか1つのアミノ酸配列、又は配列番号69～98のいずれか1つと少なくとも80%、85%、90%、95%、若しくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【００７３】

napDNAbp及びプライム編集因子のポリメラーゼは、融合タンパク質を形成するために一緒に結合されてもよい。いくつかの態様では、napDNAbp及びプライム編集因子のポリメラーゼは、リンカーによって連結されて融合タンパク質を形成する。特定の態様では、リンカーは、配列番号102、118～131のいずれか1つのアミノ酸配列、又は配列番号102、118～131のいずれか1つと少なくとも80%、85%、90%、95%、若しくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、リンカーは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、38、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、又は50アミノ酸長である。

【００７４】

本明細書に開示されるポリヌクレオチドはベクターを含んでもよい。いくつかの態様において、ポリヌクレオチドはDNAベクターである。特定の態様では、DNAベクターはAAV又はレンチウイルスDNAベクターである。いくつかの態様では、AAVベクターは、血清型1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10である。

【００７５】

本明細書に開示されるポリヌクレオチドによってコードされるプライム編集因子はまた、更なる成分に更に結合されてもよい。いくつかの態様において、融合タンパク質としてのプライム編集因子は、第2のリンカーによってDNAミスマッチ修復経路の阻害剤に更に結合される。ある特定の態様において、第2のリンカーは、自己加水分解性リンカーを含む。特定の態様では、第2のリンカーは、配列番号102、118～131、若しくは233～236のいずれか1つのアミノ酸配列、又は配列番号102、118～131、若しくは233～236のいずれか1つと少なくとも80%、85%、90%、95%、若しくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの態様では、第2のリンカーは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49又は50アミノ酸長である。

【００７６】

いくつかの態様では、標的部位にインストールされた核酸分子に対する1つ以上の修飾は、1つ以上のトランジション、1つ以上のトランスバージョン、1つ以上の挿入、1つ以上の欠失、又は1つ以上の逆位を含む。特定の態様では、1つ以上のトランジションは、(a)TからC;(b)AからG;(c)CからT;(d)GからAからなる群から選択される。特定の態様では、1つ以上のトランスバージョンは、(a)TからA;(b)TからG;(c)CからG;(d)CからA;(e)AからT;(f)AからC;(g)GからC;及び(h)GからTからなる群から選択される。特定の態様では、1つ以上の修飾は、(1)G:C塩基対をT:A塩基対に、(2)G:C塩基対をA:T塩基対に、(3)G:C塩基対をC:G塩基対に、(4)T:A塩基対をG:C塩基対に、(5)T:A塩基対をA:T塩基対に、(6)T:A塩基対をC:G塩基対に、(7)C:G塩基対をG:C塩基対に、(8)C:G塩基対をT:A塩基対に、(9)C:G塩基対をA:T塩基対に、(10)A:T塩基対をT:A塩基対に、(11)A:T塩基対をG:C塩基対に、又は(12)A:T塩基対をC:G塩基対に変更することを含む。いくつかの態様において、1つ以上の修飾は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24又は25ヌクレオチドの挿入又は欠失を含む。

【００７７】

本開示のポリヌクレオチドは、1つ以上の疾患関連遺伝子に対する修正を行うために使用されてもよい。いくつかの態様において、1つ以上の修飾は、疾患関連遺伝子に対する

修正を含む。特定の態様では、疾患関連遺伝子は、以下からなる群:心疾患;高血圧;アルツハイマー病;関節炎;糖尿病;癌;及び肥満から選択される多遺伝子性障害に関連される。特定の態様では、疾患関連遺伝子は、アデノシンデアミナーゼ(ADA)欠損症;α1アンチトリプシン欠損症;嚢胞性線維症;デュシェンヌ型筋ジストロフィ;ガラクトース血症;ヘモクロマトーシス;ハンチントン病;メープルシロップ尿症;マルファン症候群;神経線維腫症1型;先天性爪甲厚膜;フェニルケトン尿症;重度の複合免疫不全;鎌状赤血球症;スミス・レムリ・オピッツ症候群;トリヌクレオチド反復障害;プリオン病;及びテイ・サックス病からなる群から選択される一遺伝子性障害に関連される。

【００７８】

別の側面では、本開示は細胞を提供する。いくつかの態様において、細胞は、本明細書中に記載されるポリヌクレオチドのいずれかを含む。

【００７９】

別の側面では、本開示は医薬組成物を提供する。いくつかの態様では、医薬組成物は、本明細書に開示される組成物のいずれかを含む。いくつかの態様では、医薬組成物は、本明細書に開示される組成物のいずれか及び薬学的に許容される賦形剤を含む。いくつかの態様では、医薬組成物は、本明細書に開示されるポリヌクレオチドのいずれかを含む。いくつかの態様では、医薬組成物は、本明細書に開示されるポリヌクレオチドのいずれか及び薬学的に許容される賦形剤を含む。

【００８０】

別の側面では、本開示はキットを提供する。いくつかの態様では、キットは、本明細書に開示される組成物のいずれか、医薬賦形剤、及びプライム編集によってDNA標的部位を編集するための説明書を含む。いくつかの態様では、キットは、本明細書に開示されるポリヌクレオチドのいずれか、医薬賦形剤、及びプライム編集によってDNA標的部位を編集するための説明書を含む。

【００８１】

本開示はまた、MMR経路の阻害剤を提供する必要なしに、標的核酸分子に導入された変化のMMR経路による修正が回避されるプライム編集のための方法及びpegRNAを提供する。驚くべきことに、標的核酸上の標的部位の内因性配列と比較して連続したヌクレオチドのミスマッチで設計されたpegRNA、例えば3つ以上の連続したミスマッチを有するpegRNAは、MMR経路による修正を回避することができ、その結果、プライム編集を使用した単一ヌクレオチドのミスマッチの導入と比較して、プライム編集効率の増加及びインデル形成の頻度の減少をもたらす。加えて、プライム編集によって導入される、標的核酸の標的部位における連続するヌクレオチドの挿入又は欠失、例えば、10ヌクレオチド長を超える挿入又は欠失もまた、MMR経路による修正を回避し、その結果、プライム編集を使用した10ヌクレオチド長未満の挿入又は欠失の導入と比較して、プライム編集効率の増加及びインデル形成の頻度の減少をもたらす。

【００８２】

したがって、別の側面では、本開示は、プライム編集によって核酸分子を編集するための方法であって、核酸分子をプライム編集因子(例として、PE2、PE3、又は本明細書中に記載される他のプライム編集因子のいずれか)と接触させることと、核酸分子上の標的部位の内因性配列と比較して3つ以上の連続するヌクレオチドミスマッチを含むその伸長アーム上のDNA合成鋳型とpegRNAを接触させることと、を含む方法を提供する。いくつかの態様では、連続するヌクレオチドのミスマッチの少なくとも1つは、核酸分子から発現されるタンパク質のアミノ酸配列の変化をもたらすが、残りのヌクレオチドのミスマッチの少なくとも1つはサイレント変異である。サイレント変異は、標的核酸分子のコード領域(すなわち、タンパク質をコードする遺伝子の一部)にあってもよく、又はサイレント変異は、標的核酸分子の非コード領域にあってもよい。いくつかの態様では、サイレント変異がコード領域内にある場合、サイレント変異は、未編集核酸分子と同じアミノ酸をコードする1つ以上の代替コドンを核酸分子に導入する。いくつかの態様では、サイレント変異が非コード領域にある場合、サイレント変異は、スプライシング、遺伝子調節、R

NA寿命、又は核酸分子上の標的部位の他の生物学的特性に影響を及ぼさない核酸分子の領域に存在する。

【００８３】

MMR経路による修正の回避の利益を達成し、それによってプライム編集効率を高め、及び/又はインデル形成を減少させるために、標的部位の配列と比較して任意の数の連続するヌクレオチドのミスマッチがpegRNAのDNA合成鋳型において設計され得る。いくつかの態様では、DNA合成鋳型は、標的部位の配列と比較して少なくとも3つの連続するヌクレオチドのミスマッチを含む。いくつかの態様では、pegRNA上の伸長アームのDNA合成テンプレートは、プライム編集によって編集された核酸分子内の標的部位の内因性配列に対して2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、又は25個の連続するヌクレオチドミスマッチを含む。いくつかの態様では、pegRNA上の伸長アームのDNA合成鋳型は、核酸分子上の標的部位の内因性配列と比較して、3つ以上、4つ以上、5つ以上、6つ以上、7つ以上、8つ以上、9つ以上、又は10個以上の連続するヌクレオチドミスマッチを含む。特定の態様では、3つ以上の連続するヌクレオチド不一致の使用は、核酸分子上の標的部位の内因性配列と比較して、1つの連続するヌクレオチド不一致のみを含むDNA合成鋳型を含むpegRNAを使用する方法と比較して、プライム編集効率の少なくとも1.5倍、少なくとも2.0倍、少なくとも2.5倍、少なくとも3.0倍、少なくとも3.5倍、少なくとも4.0倍、少なくとも4.5倍、少なくとも5.0倍、少なくとも5.5倍、少なくとも6.0倍、少なくとも6.5倍、少なくとも7.0倍、少なくとも7.5倍、少なくとも8.0倍、少なくとも8.5倍、少なくとも9.0倍、少なくとも9.5倍、又は少なくとも10.0倍の増加をもたらす。特定の態様では、3つ以上の連続するヌクレオチド不一致の使用は、核酸分子上の標的部位の内因性配列と比較して、1つの連続するヌクレオチド不一致のみを含むDNA合成鋳型を含むpegRNAを使用する方法と比較して、インデル形成頻度の少なくとも1.5倍、少なくとも2.0倍、少なくとも2.5倍、少なくとも3.0倍、少なくとも3.5倍、少なくとも4.0倍、少なくとも4.5倍、少なくとも5.0倍、少なくとも5.5倍、少なくとも6.0倍、少なくとも6.5倍、少なくとも7.0倍、少なくとも7.5倍、少なくとも8.0倍、少なくとも8.5倍、少なくとも9.0倍、少なくとも9.5倍、又は少なくとも10.0倍の減少をもたらす。

【００８４】

別の側面では、本開示は、プライム編集によって核酸分子を編集するための方法であって、核酸分子をプライム編集因子(例として、PE2、PE3、又は本明細書中に記載される他のプライム編集因子のいずれか)と接触させることと、核酸分子上の標的部位の内因性配列に対して10個以上の連続するヌクレオチドの挿入又は欠失を含むその伸長アーム上のDNA合成テンプレートとpegRNAとを接触させることと、を含む方法を提供する。いくつかの態様では、pegRNAのDNA合成鋳型は、細胞MMR経路によるミスマッチ修正の影響を回避又は低減し、それによってプライム編集効率を改善するために、3ヌクレオチドを超える挿入又は欠失を導入するように設計され得る。いくつかの態様では、pegRNAのDNA合成鋳型は、細胞MMR経路によるミスマッチ修正の影響を回避又は低減するために、3、4、5、6、7、8、9、10個又はそれ以上の連続するヌクレオチドの1つ以上の挿入及び/又は欠失を導入し、それによってプライム編集効率を改善するように設計される。いくつかの態様では、10個を超える連続するヌクレオチドの任意の長さの挿入又は欠失を使用が使用されて、MMR経路による修正を回避する利点を達成し得る。いくつかの態様では、DNA合成鋳型は、プライム編集によって編集された核酸分子上の標的部位の内因性配列に対して3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、又は25個の連続ヌクレオチドの挿入を含む。いくつかの態様では、DNA合成鋳型は、プライム編集によって編集された核酸分子上の標的部位の内因性配列に対して3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、又は25個の連続ヌクレオチドの欠失を含む。いくつかの態様では、DNA合成鋳型は、プライム編集によって編集された核酸分子上の標的部位の内因性配列に対して10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、

20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、又は40個の連続ヌクレオチドの挿入を含む。いくつかの態様では、DNA合成鋳型は、プライム編集によって編集された核酸分子上の標的部位の内因性配列に対して10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、又は40個の連続ヌクレオチドの欠失を含む。いくつかの態様において、DNA合成鋳型は、核酸分子上の標的部位に対して11個以上の連続したヌクレオチド、12個以上の連続したヌクレオチド、13個以上の連続したヌクレオチド、14個以上の連続したヌクレオチド、15個以上の連続したヌクレオチド、16個以上の連続したヌクレオチド、17個以上の連続したヌクレオチド、18個以上の連続したヌクレオチド、19個以上の連続したヌクレオチド、20個以上の連続したヌクレオチド、21個以上の連続したヌクレオチド、22個以上の連続したヌクレオチド、23個以上の連続したヌクレオチド、24個以上の連続したヌクレオチド、又は25個以上の連続したヌクレオチドの挿入又は欠失を含む。特定の態様では、DNA合成鋳型は、核酸分子上の標的部位の内因性配列に対して15個以上の連続するヌクレオチドの挿入又は欠失を含む。

【００８５】

いくつかの態様では、標的部位の内因性配列と比較して、複数の連続したヌクレオチド、例えば3つ以上の連続したヌクレオチドの挿入及び/又は欠失を導入するように設計されたpegRNAによるプライム編集は、対応する対照pegRNA(例として、3つ以上の連続するヌクレオチドの挿入又は欠失を導入しない対照pegRNA)によるプライム編集と比較して、少なくとも1.5倍、少なくとも2.0倍、少なくとも2.5倍、少なくとも3.0倍、少なくとも3.5倍、少なくとも4.0倍、少なくとも4.5倍、少なくとも5.0倍、少なくとも5.5倍、少なくとも6.0倍、少なくとも6.5倍、少なくとも7.0倍、少なくとも7.5倍、少なくとも8.0倍、少なくとも8.5倍、少なくとも9.0倍、少なくとも9.5倍、又は少なくとも10.0倍、プライム編集効率の増加をもたらす。いくつかの態様において、標的部位の内因性配列に対して3、4、5、6、7、8、9、10又はそれ以上の連続するヌクレオチドの挿入又は欠失を導入するように設計されたpegRNAによるプライム編集は、対応するコントロールpegRNA(例として、3つ以上の連続するヌクレオチドの挿入又は欠失を導入しない対照pegRNA)によるプライム編集と比較して、プライム編集効率の少なくとも1.5倍、少なくとも2.0倍、少なくとも2.5倍、少なくとも3.0倍、少なくとも3.5倍、少なくとも4.0倍、少なくとも4.5倍、少なくとも5.0倍、少なくとも5.5倍、少なくとも6.0倍、少なくとも6.5倍、少なくとも7.0倍、少なくとも7.5倍、少なくとも8.0倍、少なくとも8.5倍、少なくとも9.0倍、少なくとも9.5倍又は少なくとも10.0倍の増加をもたらす。いくつかの態様では、10個以上の連続するヌクレオチドの挿入又は欠失を作製することは、核酸分子上の標的部位の内因性配列と比較して10個未満のヌクレオチドの挿入又は欠失を含むDNA合成鋳型を含むpegRNAを使用する方法と比較して、プライム編集効率の少なくとも1.5倍、少なくとも2.0倍、少なくとも2.5倍、少なくとも3.0倍、少なくとも3.5倍、少なくとも4.0倍、少なくとも4.5倍、少なくとも5.0倍、少なくとも5.5倍、少なくとも6.0倍、少なくとも6.5倍、少なくとも7.0倍、少なくとも7.5倍、少なくとも8.0倍、少なくとも8.5倍、少なくとも9.0倍、少なくとも9.5倍、又は少なくとも10.0倍の増加をもたらす。いくつかの態様では、10個以上のヌクレオチドの挿入又は欠失を作製することは、核酸分子上の標的部位の内因性配列と比較して10個未満のヌクレオチドの挿入又は欠失を含むDNA合成鋳型を含むpegRNAを使用する方法と比較して、インデル形成頻度の少なくとも1.5倍、少なくとも2.0倍、少なくとも2.5倍、少なくとも3.0倍、少なくとも3.5倍、少なくとも4.0倍、少なくとも4.5倍、少なくとも5.0倍、少なくとも5.5倍、少なくとも6.0倍、少なくとも6.5倍、少なくとも7.0倍、少なくとも7.5倍、少なくとも8.0倍、少なくとも8.5倍、少なくとも9.0倍、少なくとも9.5倍、又は少なくとも10.0倍の減少をもたらす。

【００８６】

別の側面では、本開示はまた、核酸分子に導入された変化のMMR経路による修正を回

避しながら、プライム編集によって核酸分子を編集し、それによってプライム編集効率を高め、及び/又はインデル形成を減少させるのに有用なpegRNAを提供する。いくつかの態様では、本開示によって提供されるpegRNAの伸長アームは、核酸分子上の標的部位の内因性配列に対して3つ以上の連続するヌクレオチドミスマッチを含む。いくつかの態様において、標的部位の内因性配列に対する3つの連続するヌクレオチドミスマッチのうちの少なくとも1つは、サイレント変異である。いくつかの態様では、連続するヌクレオチドのミスマッチの少なくとも1つは、標的核酸分子から発現されるタンパク質のアミノ酸配列の変化をもたらすが、残りのヌクレオチドのミスマッチの少なくとも1つはサイレント変異である。サイレント変異は、標的核酸分子のコード領域(すなわち、タンパク質をコードする遺伝子の一部)にあってもよく、又はサイレント変異は、標的核酸分子の非コード領域にあってもよい。いくつかの態様では、サイレント変異がコード領域内にある場合、サイレント変異は、未編集核酸分子と同じアミノ酸をコードする1つ以上の代替コドンを核酸分子に導入する。いくつかの態様では、サイレント変異が非コード領域にある場合、サイレント変異は、スプライシング、遺伝子調節、RNA寿命、又は核酸分子上の標的部位の他の生物学的特性に影響を及ぼさない核酸分子の領域に存在する。

【００８７】

MMR経路による修正を回避する利点を達成するために、3つ以上の任意の数の連続するヌクレオチドのミスマッチが、本明細書に記載のpegRNAの伸長アームに組み込まれ得る。いくつかの態様では、pegRNAの伸長アームのDNA合成テンプレートは、プライム編集によって編集された核酸分子上の標的部位の内因性配列に対して2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、又は25個の連続するヌクレオチドミスマッチを含む。いくつかの態様では、pegRNAの伸長アームのDNA合成鋳型は、プライム編集によって編集された核酸分子上の標的部位の内因性配列に対して少なくとも3つの連続したヌクレオチドのミスマッチを含む。いくつかの態様では、pegRNAの伸長アームのDNA合成鋳型は、プライム編集によって編集された核酸分子上の標的部位の内因性配列に対して3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、又は20個の連続するヌクレオチドミスマッチを含む。いくつかの態様では、pegRNAの伸長アームのDNA合成鋳型は、プライム編集によって編集された核酸分子上の標的部位の内因性配列に対して3、4、5、6、7、8、9、又は10個の連続するヌクレオチドミスマッチを含む。いくつかの態様では、pegRNA上の伸長アームのDNA合成鋳型は、核酸分子上の標的部位の内因性配列と比較して、3つ以上、4つ以上、5つ以上、6つ以上、7つ以上、8つ以上、9つ以上、又は10個以上の連続するヌクレオチドミスマッチを含む。特定の態様では、pegRNAの伸長アーム上の3つ以上の連続するヌクレオチドミスマッチの存在は、核酸分子上の標的部位の内因性配列と比較して、1つの連続するヌクレオチドミスマッチのみを含むDNA合成鋳型を含むpegRNAと比較して、プライム編集効率の少なくとも1.5倍、少なくとも2.0倍、少なくとも2.5倍、少なくとも3.0倍、少なくとも3.5倍、少なくとも4.0倍、少なくとも4.5倍、少なくとも5.0倍、少なくとも5.5倍、少なくとも6.0倍、少なくとも6.5倍、少なくとも7.0倍、少なくとも7.5倍、少なくとも8.0倍、少なくとも8.5倍、少なくとも9.0倍、少なくとも9.5倍、又は少なくとも10.0倍の増加をもたらす。特定の態様では、3つ以上の連続するヌクレオチド不一致の使用は、核酸分子上の標的部位の内因性配列と比較して、1つの連続するヌクレオチド不一致のみを含むDNA合成鋳型を含むpegRNAと比較して、インデル形成頻度の少なくとも1.5倍、少なくとも2.0倍、少なくとも2.5倍、少なくとも3.0倍、少なくとも3.5倍、少なくとも4.0倍、少なくとも4.5倍、少なくとも5.0倍、少なくとも5.5倍、少なくとも6.0倍、少なくとも6.5倍、少なくとも7.0倍、少なくとも7.5倍、少なくとも8.0倍、少なくとも8.5倍、少なくとも9.0倍、少なくとも9.5倍、又は少なくとも10.0倍の減少をもたらす。

【００８８】

別の側面において、本開示は、(a)(i)核酸プログラム可能DNA結合タンパク質(napDNAbp)及び(ii)DNAポリメラーゼを含むプライム編集因子、並びに(b)DNAミスマッチ

修復経路の阻害剤を含む、部位特異的ゲノム修飾のためのプライム編集因子システムを提供する。いくつかの態様において、DNAミスマッチ修復経路の阻害剤は、DNAミスマッチ修復経路の1つ以上のタンパク質(例として、MLH1、PMS2(又はMutLアルファ)、PMS1(又はMutLベータ)、MLH3(又はMutLガンマ)、MutSアルファ(MSH2-MSH6)、MutSベータ(MSH2-MSH3)、MSH2、MSH6、PCNA、RFC、EXO1、POLδ及び/又はPCNA)を阻害する。いくつかの態様では、1つ以上のタンパク質はMLH1である。特定の態様では、MLH1は、配列番号204のアミノ酸配列、又は配列番号204と少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は最大100%(100%を包含する)の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【００８９】

DNAミスマッチ修復経路の任意の阻害剤が、本明細書中に記載されるシステムにおいて使用されてもよい。いくつかの態様では、阻害剤は、DNAミスマッチ修復経路の1つ以上のタンパク質の活性を阻害する抗体である。いくつかの態様において、阻害剤は、DNAミスマッチ修復経路の1つ以上のタンパク質の活性を阻害する小分子である。いくつかの態様では、阻害剤は、DNAミスマッチ修復経路の1つ以上のタンパク質の活性を阻害する低分子干渉RNA(siRNA)又は低分子非コードマイクロRNAである。いくつかの態様では、阻害剤は、野生型MMRタンパク質の活性を阻害するMMRタンパク質のドミナントネガティブバリアント(例として、MLH1を阻害するMLH1のドミナントネガティブバリアント)である。

【００９０】

特定の態様では、本開示のシステムで使用されるドミナントネガティブバリアントは、(a)MLH1 E34A(配列番号222)、(b)MLH1 Δ756(配列番号208)、(c)MLH1 Δ754-756(配列番号209)、(d)MLH1 E34A Δ754-756(配列番号210)、(e)MLH1 1-335(配列番号211)、(f)MLH1 1-335 E34A(配列番号212)、(g)MLH1 1-335 NLS SV40(配列番号213)、(h)MLH1 501-756(配列番号215)、(i)MLH1 501-753(配列番号216)、(j)MLH1 461-753(配列番号218)、又は(k)NLSSV40 MLH1 501-753(配列番号223)、あるいは配列番号208～213、215、216、218、222又は223のいずれかと少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は最大100%(100%を包含する)の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むポリペプチドである。本開示はまた、MMR活性が完全にノックアウトされた細胞(例として、細胞のゲノム内のMMR経路を伴う1つ以上の遺伝子をノックダウンすることによって)中の核酸分子に対してプライム編集を行うための方法を企図する。そのような方法は、MMRの阻害剤を提供する必要なしに、MMRを阻害する利点(例として、編集効率の改善及びインデル形成の減少)を提供する。したがって、別の側面では、本開示は、プライム編集によって核酸分子を編集するための方法を提供し、該方法は、核酸分子をプライム編集因子及びpegRNAと接触させ、それによって標的部位に核酸分子に対する1つ以上の修飾をインストールすることを含み、核酸分子は、DNAミスマッチ修復(MMR)経路を伴う1つ以上の遺伝子のノックアウトを含む細胞内にある。いくつかの態様では、方法は、核酸分子を第2鎖ニッキングgRNAと接触させることを更に含む。特定の態様では、プライム編集効率は、MMRを伴う1つ以上の遺伝子のノックアウトを含まない細胞で行われる方法と比較して、少なくとも1.5倍、少なくとも2.0倍、少なくとも2.5倍、少なくとも3.0倍、少なくとも3.5倍、少なくとも4.0倍、少なくとも4.5倍、少なくとも5.0倍、少なくとも5.5倍、少なくとも6.0倍、少なくとも6.5倍、少なくとも7.0倍、少なくとも7.5倍、少なくとも8.0倍、少なくとも8.5倍、少なくとも9.0倍、少なくとも9.5倍、又は少なくとも10.0倍増加される。特定の態様では、インデル形成頻度は、MMRを伴う1つ以上の遺伝子のノックアウトを含まない細胞で行われる方法と比較して、少なくとも1.5倍、少なくとも2.0倍、少なくとも2.5倍、少なくとも3.0倍、少なくとも3.5倍、少なくとも4.0倍、少なくとも4.5倍、少なくとも5.0倍、少なくとも5

.5倍、少なくとも6.0倍、少なくとも6.5倍、少なくとも7.0倍、少なくとも7.5倍、少なくとも8.0倍、少なくとも8.5倍、少なくとも9.0倍、少なくとも9.5倍、又は少なくとも10.0倍減少される。いくつかの態様では、ＭＭＲを伴う1つ以上の遺伝子は、タンパク質ＭＬＨ1、ＰＭＳ2(又はＭｕｔＬアルファ)、ＰＭＳ1(又はＭｕｔＬベータ)、ＭＬＨ3(又はＭｕｔＬガンマ)、ＭｕｔＳアルファ(ＭＳＨ2-ＭＳＨ6)、ＭｕｔＳベータ(ＭＳＨ2-ＭＳＨ3)、ＭＳＨ2、ＭＳＨ6、ＰＣＮＡ、ＲＦＣ、ＥＸＯ1、ＰＯＬδ及びＰＣＮＡをコードする遺伝子からなる群から選択される。特定の態様では、1つ以上の遺伝子は、ＭＬＨ1をコードする遺伝子(例として、配列番号204のアミノ酸配列、又は配列番号204と少なくとも70％、少なくとも75％、少なくとも80％、少なくとも85％、少なくとも90％、少なくとも95％、少なくとも96％、少なくとも97％、少なくとも98％、少なくとも99％、又は最大100％(100％を包含する)の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む)である。

【００９１】

別の側面では、本開示は、プライム編集によって核酸分子を編集するための方法を提供し、該方法は、核酸分子をプライム編集因子、ｐｅｇＲＮＡ、及びｐ53の阻害剤と接触させ、それによって標的部位に核酸分子に対する1つ以上の修飾をインストールすることを含む。いくつかの態様では、方法は、核酸分子を第2鎖ニッキングｇＲＮＡと接触させることを更に含む。

【００９２】

いくつかの態様において、プライム編集効率は、ｐ53阻害剤の存在下で、少なくとも1.5倍、少なくとも2.0倍、少なくとも2.5倍、少なくとも3.0倍、少なくとも3.5倍、少なくとも4.0倍、少なくとも4.5倍、少なくとも5.0倍、少なくとも5.5倍、少なくとも6.0倍、少なくとも6.5倍、少なくとも7.0倍、少なくとも7.5倍、少なくとも8.0倍、少なくとも8.5倍、少なくとも9.0倍、少なくとも9.5倍、少なくとも10.0倍、少なくとも11倍、少なくとも12倍、少なくとも13倍、少なくとも14倍、少なくとも15倍、少なくとも16倍、少なくとも17倍、少なくとも18倍、少なくとも19倍、少なくとも20倍、少なくとも21倍、少なくとも22倍、少なくとも23倍、少なくとも24倍、少なくとも25倍、少なくとも26倍、少なくとも27倍、少なくとも28倍、少なくとも29倍、少なくとも30倍、少なくとも31倍、少なくとも32倍、少なくとも33倍、少なくとも34倍、少なくとも35倍、少なくとも36倍、少なくとも37倍、少なくとも38倍、少なくとも39倍、少なくとも40倍、少なくとも41倍、少なくとも42倍、少なくとも43倍、少なくとも44倍、少なくとも45倍、少なくとも46倍、少なくとも47倍、少なくとも48倍、少なくとも49倍、少なくとも50倍、少なくとも51倍、少なくとも52倍、少なくとも53倍、少なくとも54倍、少なくとも55倍、少なくとも56倍、少なくとも57倍、少なくとも58倍、少なくとも59倍、少なくとも60倍、少なくとも61倍、少なくとも62倍、少なくとも63倍、少なくとも64倍、少なくとも65倍、少なくとも66倍、少なくとも67倍、少なくとも68倍、少なくとも69倍、少なくとも70倍、少なくとも71倍、少なくとも72倍、少なくとも73倍、少なくとも74倍、又は少なくとも75倍増加される。いくつかの態様において、インデル形成の頻度は、ｐ53阻害剤の存在下で、少なくとも1.5倍、少なくとも2.0倍、少なくとも2.5倍、少なくとも3.0倍、少なくとも3.5倍、少なくとも4.0倍、少なくとも4.5倍、少なくとも5.0倍、少なくとも5.5倍、少なくとも6.0倍、少なくとも6.5倍、少なくとも7.0倍、少なくとも7.5倍、少なくとも8.0倍、少なくとも8.5倍、少なくとも9.0倍、少なくとも9.5倍、少なくとも10.0倍、少なくとも11倍、少なくとも12倍、少なくとも13倍、少なくとも14倍、少なくとも15倍、少なくとも16倍、少なくとも17倍、少なくとも18倍、少なくとも19倍、少なくとも20倍、少なくとも21倍、少なくとも22倍、少なくとも23倍、少なくとも24倍、少なくとも25倍、少なくとも26倍、少なくとも27倍、少なくとも28倍、少なくとも29倍、少なくとも30倍、少なくとも31倍、少なくとも32倍、少なくとも33倍、少なくとも34倍、少なくとも35倍、少なくとも36倍、少なくとも37倍、少なくとも38倍、少なくとも39倍、少なくとも40倍、少なくとも41倍、少なくとも42倍、少なくとも43倍、少なくとも44倍、少なくとも45倍、少なくとも46倍、少なくとも47倍、少なくとも48倍、少なくとも49倍、少なくとも50

倍、少なくとも51倍、少なくとも52倍、少なくとも53倍、少なくとも54倍、少なくとも55倍、少なくとも56倍、少なくとも57倍、少なくとも58倍、少なくとも59倍、少なくとも60倍、少なくとも61倍、少なくとも62倍、少なくとも63倍、少なくとも64倍、少なくとも65倍、少なくとも66倍、少なくとも67倍、少なくとも68倍、少なくとも69倍、少なくとも70倍、少なくとも71倍、少なくとも72倍、少なくとも73倍、少なくとも74倍、又は少なくとも75倍減少される。

【００９３】

いくつかの態様では、p53の阻害剤はタンパク質である。ある特定の態様において、p53の阻害剤は、タンパク質i53である。いくつかの態様では、p53の阻害剤は、p53の活性を阻害する抗体である。いくつかの態様では、p53の阻害剤は、p53の活性を阻害する小分子である。いくつかの態様では、p53の阻害剤は、p53の活性を阻害する低分子干渉RNA(siRNA)又は低分子非コードマイクロRNAである。

【００９４】

別の側面では、本開示は、配列番号99のPEmaxを包含する改良されたプライム編集因子融合タンパク質を記載する。本開示はまた、配列番号99と少なくとも80％、少なくとも85％、少なくとも90％、少なくとも95％、少なくとも96％、少なくとも97％、少なくとも98％、少なくとも99％、又は少なくとも最大100％の配列同一性を有するアミノ酸配列を有する融合タンパク質を企図する。

【００９５】

本発明者らは、驚くべきことに、プライム編集の編集効率が、標準的な(canonical)プライム編集因子融合タンパク質(すなわち、PE2)の1つ以上の構成要素が修飾されると、有意に増加されてもよい(例として、2倍増加、3倍増加、4倍増加、5倍増加、6倍増加、7倍増加、8倍増加、9倍増加、又は10倍以上増加)ことを見出した。修飾は、1つ以上の成分(例として、Cas9成分、逆転写酵素成分、又はリンカー)の修飾アミノ酸配列を包含してもよい。

【００９６】

他の側面では、本開示はまた、PEmax、PEmaxを使用するプライム編集の方法、PEmaxをコードするポリヌクレオチド及びベクター、並びにPEmaxを含むキット及び細胞を含む組成物及び医薬組成物を提供する。

【００９７】

前述の概念、及び後述する追加の概念は、本開示がこの点に関して限定されないため、任意の適切な組み合わせで配置されてもよいことを了解されるべきである。更に、本開示の他の利点及び新規な特徴は、添付の図面と併せて考慮すると、様々な非限定的な態様の以下の詳細な説明から明らかになるであろう。

【００９８】

以下の図面は、本明細書の一部を形成し、本明細書に提示される特定の側面の詳細な説明と組み合わせてこれらの図面の1つ以上を参照することによってよりよく理解され得る本開示の特定の態様を更に実証するために包含される。

【図面の簡単な説明】

【００９９】

【図１】プライム編集がガイドRNA鋳型ゲノム操作を可能にすることを示す概略図を提供する。細胞因子によって修復されることができるDNAプライム編集中間体がボックスで示される。

【０１００】

【図２】プライム編集結果のためのDNA修復CRISPRiスクリーニングの概略図を提供する。

【０１０１】

【図３Ａ】標的部位でのプライム編集効率の最適化を示す。図3Aは、最適化プロセスの概略図を提供する。

【図３Ｂ】図3Bは、HeLa細胞における標的部位における特定の修飾を伴うリード％を

示す。
【図３Ｃ】図3Cは、HeLa細胞におけるブラストサイジン選択による標的部位での特定の修飾を伴うリード％を示す。
【０１０２】
【図４Ａ】DNA修復ライブラリーを用いたプライム編集CRISPRiスクリーニングを示す。図4Aは、スクリーニングプロセスの概略図を提供する。
【図４Ｂ】図4Bは、ポストスクリーニングHeLa細胞のバルク編集における特定の修飾を伴うリード％を示す。
【０１０３】
【図５Ａ】CRISPRiスクリーニングが、DNAミスマッチ修復がプライム編集効率を制限することを明らかにすることを示す。ミスマッチ修復タンパク質(MSH2、MSH6、PMS2及びMLH1)のノックダウンは、PE2の効率を3倍改善し、PE3の効率を2倍改善する。
【図５Ｂ】CRISPRiスクリーニングが、DNAミスマッチ修復がプライム編集効率を制限することを明らかにすることを示す。ミスマッチ修復タンパク質(MSH2、MSH6、PMS2及びMLH1)のノックダウンは、PE2の効率を3倍改善し、PE3の効率を2倍改善する。
【０１０４】
【図６Ａ】MMRのsiRNAノックダウンがHEK293T細胞におけるプライム編集を改善することを示す。複数の内因性遺伝子座における編集結果は、CRISPRiスクリーニングの所見を検証する。
【図６Ｂ】MMRのsiRNAノックダウンがHEK293T細胞におけるプライム編集を改善することを示す。複数の内因性遺伝子座における編集結果は、CRISPRiスクリーニングの所見を検証する。
【図６Ｃ】MMRのsiRNAノックダウンがHEK293T細胞におけるプライム編集を改善することを示す。複数の内因性遺伝子座における編集結果は、CRISPRiスクリーニングの所見を検証する。
【０１０５】
【図７Ａ】完全なMMRノックアウトがプライム編集を劇的に向上させることを示す。MMRが存在しない場合、PE2編集効率はPE3編集効率と一致することが示される。
【図７Ｂ】完全なMMRノックアウトがプライム編集を劇的に向上させることを示す。MMRが存在しない場合、PE2編集効率はPE3編集効率と一致することが示される。
【０１０６】
【図８Ａ】ミスマッチ修復(MMR)の機構の概略図を提供する。第1の工程では、MSH2:MSH6(MutSα)がミスマッチに結合し、MLH1:PMS2(MutLα)を動員する。DNAニックは、修復すべき鎖であるMMRにシグナル伝達する。第2の工程において、MutLαは、ミスマッチのニックが入った鎖5'及び3'を無差別に切り裂く。第3の工程において、EXO1は、MutLαが生成したニックからミスマッチを切除する。第4の工程では、POLδが切除された鎖を再合成し、続いてLIG1ライゲーションを行う。
【０１０７】
【図８Ｂ】真核細胞におけるミスマッチ修復機構MMRの更に別の概略図を提供する。概略図の左側は、5'MMRを示す。(A)MutSホモログタンパク質(MSH、紫色)MutSα(MSH2-MSH6)又はMutSβ(MSH2-MSH3)はミスマッチを認識し、結合する。一本鎖DNAに結合したRPAは、EXO1がDNAにアクセスし、分解するのを妨げる。(B)スライディングクランプモデルでは、ミスマッチのMutSα/βがATPに結合し、ヌクレオチドスイッチの活性化を受け、DNAに沿って拡散するスライディングクランプになる。複数のMSHクランプが単一のミスマッチで負荷される。EXO1とMSHスライディングクランプとの相互作用は、RPAバリアを克服し、5'ニックからの5'から3'への切除のためにEXO1を活性化する。MutLホモログタンパク質(MLH)(MutLαはScMlh1-Pms1又はHsMLH1-PMS2である)はATPに結合し、MSHスライディングクランプと相互作用してもよいが、MLHは5'MMRのためにin vitroで絶対に必要とされるわけではない。他のモデルでは、MSHは、切除を許可するためにミスマッチのままであるか、又はミスマッチの近傍

のDNAに複数のMLHクランプを負荷し得る(図示せず)。(C)スライディングクランプモデルでは、数百ヌクレオチドを切り出した後にEXO1/MSH複合体が解離する。反復的な回数のMSH-EXO1切除は、5'ニックからミスマッチをちょうど超えて延びるRPAでコーティングされた切除路を作り出す。MLHは、DNA上のMSHクランプの数を調節することによって切除を制限してもよい。(D)RFC(図示せず)は、PCNAクランプに鎖切断又はギャップの3'端に特定の配向を負荷し、PCNAはPolδ又はεによる高忠実度DNA合成を容易にする。(E)DNAリガーゼIはニックを密封する。概略図の右側は、3'MMRを示す。(A)MSHはミスマッチを認識する。(B)スライディングクランプモデルでは、ATP依存性結合及びヌクレオチドスイッチングが、ミスマッチから拡散するMSHスライディングクランプを作り出す。ATP結合MLHヘテロダイマーとMSHスライドクランプ及び3'端に対して配向されたPCNAとの相互作用は、MLH鎖特異的ニッキングを活性化する。あるいは、ATP活性化MSHは、MLHをロードし、ニッキングを活性化するためにミスマッチのままであってもよい(図示せず)。(C)切除はEXO1依存性又は非依存性であり、RPA被覆切除トラックをもたらす。EXO1非依存性Polδ鎖置換経路は示されていない。(D)PCNAを用いたPolδ又はεはギャップ充填を完了する。(E)DNAリガーゼIはニックを密封する。

【０１０８】

【図９Ａ】PE2中間体のミスマッチ修復の概略図を提供する。MMR阻害は、フラップライゲーションのための更なる時間を提供し、ヘテロ二本鎖の修復のための鎖識別シグナルを除去する。

【図９Ｂ】PE2中間体のミスマッチ修復の概略図を提供する。MMR阻害は、フラップライゲーションのための更なる時間を提供し、ヘテロ二本鎖の修復のための鎖識別シグナルを除去する。

【図９Ｃ】PE2中間体のミスマッチ修復の概略図を提供する。MMR阻害は、フラップライゲーションのための更なる時間を提供し、ヘテロ二本鎖の修復のための鎖識別シグナルを除去する。

【０１０９】

【図１０】ドミナントネガティブMLH1変異体の発現がPE2効率を高めることを示す。MLH1ドミナントネガティブ変異体は、PE2効率を2～4倍改善する。RNF2＋3 GからCは、MMR阻害に応答しない。

【０１１０】

【図１１Ａ】PE3に対するMLH1変異体の効果を示す。MLH1変異体は、PE3インデルを半分に減少させる。

【図１１Ｂ】PE3に対するMLH1変異体の効果を示す。MLH1変異体は、PE3インデルを半分に減少させる。

【０１１１】

【図１２Ａ】MLH1変異体の改善が他の部位に翻訳されることを示す。図12Aは、PE2編集効率がMLH1変異体で増加し、RNF2＋3 GからCのみがMMR阻害に耐性であることを示す。

【図１２Ｂ】図12Bは、MLH1変異体がインデルの発生を半減させることを示す。

【０１１２】

【図１３】PE3中間体のミスマッチ修復を示す概略図を提供する。

【０１１３】

【図１４】ミスマッチ修復がPE3中間体を差次的に分解することを示す概略図を提供する。一方の編集優先中間体にはミスマッチ修復が必要とされる。

【０１１４】

【図１５Ａ】より小さいサイズ及び改善された活性についてのMLH1変異体のスクリーニングを示す。図15Aは、MLH1 Δ754-756がPE2編集(以下、MLH1dnと呼ぶ)を最も強く促進することを示す。MLH1 N末端ドメインは、MLH1dn(以下、MLH1dn^{NTD}と呼ぶ)の有効性に近づく。MLH1ドミナントネガティブ変異体は、MutSの結合を飽和

させることによって機能してもよい。
【図１５Ｂ】図15Bは、ＭＬＨ1 Ｎ末端ドメイン＋ＮＬＳがＭＬＨ1negの活性に近づくことを示す。
【図１５Ｃ】図15Cは、自己切断性P2Aリンカー(PE-2A-MLH1dn)によるPEへのＭＬＨ1dn融合がプライム編集効率を改善し得ることを示す。
【図１５Ｄ】図15D～図15Fは、ＭＭＲ ＫＤがＭＬＨ1neg発現を表現型模写することを示す。
【図１５Ｅ】図15D～図15Fは、ＭＭＲ ＫＤがＭＬＨ1neg発現を表現型模写することを示す。
【図１５Ｆ】図15D～図15Fは、ＭＭＲ ＫＤがＭＬＨ1neg発現を表現型模写することを示す。
【図１５Ｇ】図15G～図15Hは、PE2及びPE3の効率がＭＭＲの非存在下で等しいことを示し、相補的ニックがＭＭＲを偏らせるのにのみ役立つことを示唆している。
【図１５Ｈ】図15G～図15Hは、PE2及びPE3の効率がＭＭＲの非存在下で等しいことを示し、相補的ニックがＭＭＲを偏らせるのにのみ役立つことを示唆している。
【０１１５】
【図１６】ＭＬＨ1dnがPE3のインデルを減少させることを示す。サイレントpegRNAは、編集をコードしないか又はミスマッチを生成しないpegRNAである。ＭＬＨ1dnは、ミスマッチが生成された場合にPE3インデルのみを減少させる。
【０１１６】
【図１７】PEヘテロ二重鎖のミスマッチ修復が、拡散したインデルパターンを生じることを示す。これらの編集のためにPE3のインデル分布は広いが、ＭＬＨ1dnでＭＭＲを阻害するとその分布が狭くなる。これは、ＭＭＲが、PE3によって生成されたインデルに寄与するミスマッチ認識後に切開を行うことを示唆している。
【０１１７】
【図１８】PE3中間体のミスマッチ修復を示す。
【０１１８】
【図１９Ａ】標的遺伝子座のＭＭＲ切除がPE3にインデルを生成することを示す。
【図１９Ｂ】標的遺伝子座のＭＭＲ切除がPE3にインデルを生成することを示す。
【０１１９】
【図２０Ａ】ＭＭＲノックダウン又はノックアウトがＲＮＦ2＋3 ＧからＣに影響を及ぼさないことを示す。これは、RNF2部位がＭＭＲによって修復されないか、又は結果として生じるC:Cミスマッチがミスマッチ修復されないことを示唆する。
【図２０Ｂ】ＭＭＲノックダウン又はノックアウトがＲＮＦ2＋3 ＧからＣに影響を及ぼさないことを示す。これは、RNF2部位がＭＭＲによって修復されないか、又は結果として生じるC:Cミスマッチがミスマッチ修復されないことを示唆する。
【０１２０】
【図２１Ａ】ＭＬＨ1dnを用いてＲＮＦ2での他の置換編集が改善され得ることを示す。
【図２１Ｂ】ＭＬＨ1dnを用いてＲＮＦ2での他の置換編集が改善され得ることを示す。
【図２１Ｃ】ＭＬＨ1dnを用いてＲＮＦ2での他の置換編集が改善され得ることを示す。
【０１２１】
【図２２Ａ】ＭＬＨ1dnがＨＥＫ3を包含する他の部位での置換編集を改善することを示す。ＭＬＨ1dnはPE2編集を強く増強し、PE3インデルを低下させる。
【図２２Ｂ】ＭＬＨ1dnがＨＥＫ3を包含する他の部位での置換編集を改善することを示す。ＭＬＨ1dnはPE2編集を強く増強し、PE3インデルを低下させる。
【０１２２】
【図２３Ａ】ＭＬＨ1dnが、ＦＡＮＣＦを包含する他の部位での置換編集を改善することを示す。ＭＬＨ1dnはPE2編集を強く増強し、PE3インデルを低下させる。
【図２３Ｂ】ＭＬＨ1dnが、ＦＡＮＣＦを包含する他の部位での置換編集を改善することを示す。ＭＬＨ1dnはPE2編集を強く増強し、PE3インデルを低下させる。

【図２３Ｃ】ＭＬＨ１ｄｎが、ＦＡＮＣＦを包含する他の部位での置換編集を改善することを示す。ＭＬＨ１ｄｎはＰＥ２編集を強く増強し、ＰＥ３インデルを低下させる。
【図２３Ｄ】ＭＬＨ１ｄｎが、ＦＡＮＣＦを包含する他の部位での置換編集を改善することを示す。ＭＬＨ１ｄｎはＰＥ２編集を強く増強し、ＰＥ３インデルを低下させる。
【０１２３】
【図２４Ａ】ＭＨＬ１ｄｎによるＰＥ改善がミスマッチ依存性であることを示す。ＭＬＨ１ｄｎは、ＨＥＫ２９３Ｔ細胞においてＰＥ２編集を平均で２倍増加させる。図２４Ａは、ＧからＣへの編集(Ｃ:Ｃミスマッチ)がＨＥＫ２９３Ｔ細胞においてＭＭＲに影響されないことを示す。これは、ＧからＣへの編集が他の置換よりも高いベースライン効率を有することを示唆している。
【図２４Ｂ】図２４Ｂは、ＰＥ３と共に使用されるＭＬＨ１ｄｎからの編集:インデル純度の比の実質的な増加を示し、これもミスマッチ依存性である。
【０１２４】
【図２５Ａ】ＭＬＨ１ｄｎが小さな挿入及び削除編集の効率も改善することを示す。ＭＭＲは、１５ヌクレオチド長未満の挿入及び欠失を修復することが知られている。
【図２５Ｂ】ＭＬＨ１ｄｎが小さな挿入及び削除編集の効率も改善することを示す。ＭＭＲは、１５ヌクレオチド長未満の挿入及び欠失を修復することが知られている。
【図２５Ｃ】ＭＬＨ１ｄｎが小さな挿入及び削除編集の効率も改善することを示す。ＭＭＲは、１５ヌクレオチド長未満の挿入及び欠失を修復することが知られている。
【図２５Ｄ】ＭＬＨ１ｄｎが小さな挿入及び削除編集の効率も改善することを示す。ＭＭＲは、１５ヌクレオチド長未満の挿入及び欠失を修復することが知られている。
【０１２５】
【図２６Ａ】ＭＬＨ１ｄｎがｐｅｇＲＮＡ足場の組み込みを減少させたことを示す。これらの部位での足場組み込み事象は、二本鎖切断(ＤＳＢ)中間体を介して起こる。
【図２６Ｂ】ＭＬＨ１ｄｎがｐｅｇＲＮＡ足場の組み込みを減少させたことを示す。これらの部位での足場組み込み事象は、二本鎖切断(ＤＳＢ)中間体を介して起こる。
【０１２６】
【図２７】ＭＬＨ１ｄｎが実質的なＰＥオフターゲット編集を促進しないことを示す。オフターゲット(ＯＴ)編集のわずかな増加が、ＨＥＫ４オフターゲット部位３で観察された。
【０１２７】
【図２８Ａ】ＭＬＨ１ｄｎがバイオマーカー遺伝子座で検出可能なマイクロサテライト不安定性を誘導しないことを示す。ＭＭＲ阻害は、ホモポリマーマイクロサテライト領域の短縮を引き起こすことが知られている。
【図２８Ｂ】ＭＬＨ１ｄｎがバイオマーカー遺伝子座で検出可能なマイクロサテライト不安定性を誘導しないことを示す。ＭＭＲ阻害は、ホモポリマーマイクロサテライト領域の短縮を引き起こすことが知られている。
【０１２８】
【図２９】ＭＬＨ１ｄｎが、ＨＥＫ４等の良好なｎｇＲＮＡのない部位でプライム編集効率を高める方法を提供することを示す。
【０１２９】
【図３０】ＭＬＨ１ｄｎが疾患部位でＰＥを改善することを示す。
【０１３０】
【図３１】ＭＬＨ１ｄｎがマウスアストロサイトにおける保護的ＡＰＯＥクライストチャーチ対立遺伝子のインストールを増強することを示す。編集効率の５０％の向上及びインデルの大幅な減少が示されている。
【０１３１】
【図３２】ＨＥＫ２９３Ｔ細胞がＭＭＲを損なわれていることを示す。ＭＬＨ１プロモータは、ＨＥＦ２９３Ｔにおいて過剰メチル化されており、ＭＬＨ１発現が低下する。
【０１３２】
【図３３Ａ】ＭＬＨ１ｄｎがＨｅＬａ細胞においてプライム編集を増強することを示す。図３３

Aは、PE2によるプライム編集を示す。
【図３３Ｂ】図33Bは、PE3によるプライム編集を示す。
【０１３３】
【図３４Ａ】MLH1dnがHeLa細胞においてプライム編集を増強することを示す。図34Aは、PRNP＋6 GからTの編集を示す。
【図３４Ｂ】図34Bは、APOE＋6 GからT及び＋10 CからAの編集を示す。
【０１３４】
【図３５Ａ】MLH1dnがHeLaのようなMMRコンピテントセル株においてより大きな効果を有することを示す。
【図３５Ｂ】MLH1dnがHeLaのようなMMRコンピテントセル株においてより大きな効果を有することを示す。
【０１３５】
【図３６Ａ】MLH1dnの改善が安定化されたpegRNAと相乗作用することを示す。
【図３６Ｂ】MLH1dnの改善が安定化されたpegRNAと相乗作用することを示す。
【図３６Ｃ】MLH1dnの改善が安定化されたpegRNAと相乗作用することを示す。
【図３６Ｄ】MLH1dnの改善が安定化されたpegRNAと相乗作用することを示す。
【０１３６】
【図３７Ａ】連続的な置換がMMRを回避するための別の戦略として有用であることを示す。
【図３７Ｂ】連続的な置換がMMRを回避するための別の戦略として有用であることを示す。
【０１３７】
【図３８】MMRが3つ以上の連続した置換を効率的に修復しないことを示す。したがって、連続的な置換は、MMRを回避し、PE効率を高める方法を提供する。
【０１３８】
【図３９Ａ】MLH1negがHeLa細胞においてPEを改善することを示す。
【図３９Ｂ】MLH1negがHeLa細胞においてPEを改善することを示す。
【図３９Ｃ】MLH1negがHeLa細胞においてPEを改善することを示す。
【０１３９】
【図４０Ａ】プールされたRepair-seq CRISPRiスクリーニングが、プライム編集結果に対する置換の遺伝的決定因子を明らかにすることを示す。図40Aは、PE2系によるプライム編集が、PE2酵素(逆転写酵素に融合したStreptococcus pyogenes Cas9(SpCas9)H840Aニッカーゼ)及びプライム編集ガイドRNA(pegRNA)によって媒介されることを示す。PE3システムは、編集されていない鎖にニックを入れ、より高い編集効率を得るために追加のシングルガイドRNA(sgRNA)を使用する。PBS、プライマー結合部位。RT鋳型、逆転写鋳型。
【図４０Ｂ】図40Bは、プライム編集Repair-seq CRISPRiスクリーンの概要を提供する。CRISPRi sgRNAのライブラリー及び事前に検証されたプライム編集部位がCRISPRi細胞株に形質導入され、編集部位を標的とするプライム編集因子でトランスフェクトされる。CRISPRi sgRNA同一性及びプライム編集部位は、ゲノムDNAから一緒に増幅され、ペアエンドシーケンシングされて、各遺伝子摂動を編集結果と結び付ける。SaCas9、Staphylococcus aureus Cas9。
【図４０Ｃ－４０Ｄ】図40Cは、プールされたCRISPRiスクリーニングにおける標的編集部位での意図されたG・CからC・Gプライム編集を報告するシーケンシングリードのパーセンテージに対する各CRISPRi sgRNAの効果を示す。各値は、同じCRISPRi sgRNAを有する全ての配列決定リードを示す。図40Dは、全てのスクリーニング条件における編集効率に対するCRISPRi sgRNAの効果を示す。黒い点は個々の非標的化sgRNAを表し、黒い線は全ての非標的化sgRNAの平均を示し、灰色の陰影は全てのsgRNAの分布のカーネル密度推定値を表す。
【図４０Ｅ】図40E～図40Gは、異なるスクリーニング条件にわたる、意図されたG・C

からC・Gプライム編集に対するCRISPRi標的化の遺伝子レベルの影響の比較を示す。(図40E)K562 PE2対HeLa PE2。(図40F)K562 PE3＋50対HeLa PE3＋50。(図40G)K562 PE2対K562 PE3＋50。各遺伝子の効果は、遺伝子を標的化する2つの最も極端なsgRNAについての非標的化sgRNAからの頻度の平均log2倍変化として計算される。プロットされた量は、各細胞型に対するn＝2の独立した生物学的反復の平均であり、バーは、反復によってまたがる値の範囲を示す。黒い点は、3つの非標的化sgRNAの20個のランダムなセットを表す。

【図４０Ｆ】図40E～図40Gは、異なるスクリーニング条件にわたる、意図されたG・CからC・Gプライム編集に対するCRISPRi標的化の遺伝子レベルの影響の比較を示す。(図40E)K562 PE2対HeLa PE2。(図40F)K562 PE3＋50対HeLa PE3＋50。(図40G)K562 PE2対K562 PE3＋50。各遺伝子の効果は、遺伝子を標的化する2つの最も極端なsgRNAについての非標的化sgRNAからの頻度の平均log2倍変化として計算される。プロットされた量は、各細胞型に対するn＝2の独立した生物学的反復の平均であり、バーは、反復によってまたがる値の範囲を示す。黒い点は、3つの非標的化sgRNAの20個のランダムなセットを表す。

【図４０Ｇ】図40E～図40Gは、異なるスクリーニング条件にわたる、意図されたG・CからC・Gプライム編集に対するCRISPRi標的化の遺伝子レベルの影響の比較を示す。(図40E)K562 PE2対HeLa PE2。(図40F)K562 PE3＋50対HeLa PE3＋50。(図40G)K562 PE2対K562 PE3＋50。各遺伝子の効果は、遺伝子を標的化する2つの最も極端なsgRNAについての非標的化sgRNAからの頻度の平均log2倍変化として計算される。プロットされた量は、各細胞型に対するn＝2の独立した生物学的反復の平均であり、バーは、反復によってまたがる値の範囲を示す。黒い点は、3つの非標的化sgRNAの20個のランダムなセットを表す。

【０１４０】

【図４１Ａ】意図しないプライム編集結果の遺伝的モジュレーターを示す。図41A～図41Dは、CRISPRiスクリーニングで観察された意図しないプライム編集結果の4つのカテゴリーの代表例を示す。各パネルにおいて、黒色バーは編集結果の配列を示し、青色バーは標的編集部位周辺のゲノム配列を示し、オレンジ色バーはpegRNA配列を示す。編集結果とゲノム又はpegRNAとの間の青色及びオレンジ色の線は、結果配列と関連する参照配列との間の局所アラインメントを示す。アライメントのミスマッチはXでマークされ、挿入は下向きのくぼみでマークされる。プログラムされた編集の位置は灰色のボックスでマークされる。ゲノム上の赤色及びシアンの長方形はSaCas9プロトスペーサ及びPAMを示し、黒色の縦線はSaCas9ニック部位の位置を示す。pegRNA上のオレンジ色、ベージュ色、灰色、及び赤色の長方形は、それぞれプライマー結合部位(PBS)、逆転写鋳型(RTT)、足場、及びスペーサを示す。

【図４１Ｂ】図41A～図41Dは、CRISPRiスクリーニングで観察された意図しないプライム編集結果の4つのカテゴリーの代表例を示す。各パネルにおいて、黒色バーは編集結果の配列を示し、青色バーは標的編集部位周辺のゲノム配列を示し、オレンジ色バーはpegRNA配列を示す。編集結果とゲノム又はpegRNAとの間の青色及びオレンジ色の線は、結果配列と関連する参照配列との間の局所アラインメントを示す。アライメントのミスマッチはXでマークされ、挿入は下向きのくぼみでマークされる。プログラムされた編集の位置は灰色のボックスでマークされる。ゲノム上の赤色及びシアンの長方形はSaCas9プロトスペーサ及びPAMを示し、黒色の縦線はSaCas9ニック部位の位置を示す。pegRNA上のオレンジ色、ベージュ色、灰色、及び赤色の長方形は、それぞれプライマー結合部位(PBS)、逆転写鋳型(RTT)、足場、及びスペーサを示す。

【図４１Ｃ】図41A～図41Dは、CRISPRiスクリーニングで観察された意図しないプライム編集結果の4つのカテゴリーの代表例を示す。各パネルにおいて、黒色バーは編集結果の配列を示し、青色バーは標的編集部位周辺のゲノム配列を示し、オレンジ色バーはpegRNA配列を示す。編集結果とゲノム又はpegRNAとの間の青色及びオレンジ色の線は、結果配列と関連する参照配列との間の局所アラインメントを示す。アライメントのミス

マッチはXでマークされ、挿入は下向きのくぼみでマークされる。プログラムされた編集の位置は灰色のボックスでマークされる。ゲノム上の赤色及びシアンの長方形はSaCas9プロトスペーサ及びPAMを示し、黒色の縦線はSaCas9ニック部位の位置を示す。pegRNA上のオレンジ色、ベージュ色、灰色、及び赤色の長方形は、それぞれプライマー結合部位(PBS)、逆転写鋳型(RTT)、足場、及びスペーサを示す。

【図４１Ｄ】図41A～図41Dは、CRISPRiスクリーニングで観察された意図しないプライム編集結果の4つのカテゴリーの代表例を示す。各パネルにおいて、黒色バーは編集結果の配列を示し、青色バーは標的編集部位周辺のゲノム配列を示し、オレンジ色バーはpegRNA配列を示す。編集結果とゲノム又はpegRNAとの間の青色及びオレンジ色の線は、結果配列と関連する参照配列との間の局所アラインメントを示す。アライメントのミスマッチはXでマークされ、挿入は下向きのくぼみでマークされる。プログラムされた編集の位置は灰色のボックスでマークされる。ゲノム上の赤色及びシアンの長方形はSaCas9プロトスペーサ及びPAMを示し、黒色の縦線はSaCas9ニック部位の位置を示す。pegRNA上のオレンジ色、ベージュ色、灰色、及び赤色の長方形は、それぞれプライマー結合部位(PBS)、逆転写鋳型(RTT)、足場、及びスペーサを示す。

【図４１Ｅ】図41E～図41Fは、K562細胞におけるPE2スクリーニング(図41E)及びPE3＋50スクリーニング(図41F)で観察された編集結果カテゴリーの要約を提供する。プロットされた量は、n＝2の独立した生物学的反復にわたって平均化された、示された各遺伝子(60非標的sgRNA、標的遺伝子当たり3つのsgRNA)に対する全てのsgRNAの平均±SDである。

【図４１Ｆ】図41E～図41Fは、K562細胞におけるPE2スクリーニング(図41E)及びPE3＋50スクリーニング(図41F)で観察された編集結果カテゴリーの要約を提供する。プロットされた量は、n＝2の独立した生物学的反復にわたって平均化された、示された各遺伝子(60非標的sgRNA、標的遺伝子当たり3つのsgRNA)に対する全てのsgRNAの平均±SDである。

【図４１Ｇ－４１Ｈ】図41G～図41Hは、CRISPRiスクリーニングで標的とされた全ての遺伝子のノックダウンが、PE3＋50からの意図しない位置での逆転写配列の連結の頻度(図41G)又は欠失の頻度(図41H)に及ぼす影響の比較を示す。各遺伝子の効果は、遺伝子を標的化する2つの最も極端なsgRNAについての非標的化sgRNAからの頻度の平均log2倍変化として計算される。プロットされた量は、各細胞型に対するn＝2の独立した生物学的反復の平均であり、バーは、反復によってまたがる値の範囲を示す。黒い点は、3つの非標的化sgRNAの20個のランダムなセットを表す。

【図４１Ｉ】図41Iは、示されているCRISPRi sgRNAセット(黒線:60個の非標的化sgRNA;オレンジ色及び緑色の線:MSH2、MSH6、MLH1及びPMS2の各々を標的とする3つのsgRNA)の全リードにわたる、K562スクリーニング複製1におけるプログラムされたPE3＋50ニック(破線の垂直線)に対するゲノム位置の関数としての欠失の頻度を示す(上)。非標的化sgRNAと比較した、MSH2、MSH6、MLH1及びPMS2 sgRNAからのゲノム位置の関数としての欠失頻度のLog2倍変化(下)。

【図４１Ｊ】図41Jは、K562スクリーニングにおいて、プログラムされたPE3＋50ニックの外側の少なくとも25-ntの配列を除去する、観察された全ての欠失の割合に対する遺伝子ノックダウンの効果を示す。各ドットは、各遺伝子を標的とする全てのsgRNAに対する全てのリードを表す。黒い点は、20セットの3つのランダムな非標的化sgRNAを表す。

【０１４１】

【図４２Ａ】プライム編集中間体のミスマッチ修復のモデルを示す。図42Aは、PE2中間体のDNAミスマッチ修復(ＭＭＲ)のモデルを示す。ＭＭＲは、プライム編集因子によって生成されたヘテロ二本鎖基質の修復中にニックされた鎖を切除し、置き換える。ＭＭＲ認識前のニックの低頻度のライゲーションは、ＭＭＲのための鎖識別シグナルを奪い取り、ヘテロ二本鎖の不偏分解をもたらす。

【図４２Ｂ】図42Bは、PE3中間体のＭＭＲのモデルを示す。PE3は、編集されていない

鎖を置き換えるようにMMRに指示し得る編集されていない鎖に追加のニックをインストールする。編集された鎖ニックのライゲーションは、MMRによるシグナル修復のために相補鎖ニックのみを残し、所望のプライム編集結果をもたらす。

【図４２Ｃ】図42Cは、MSH2、MSH6、MLH1又はPMS2転写物に対するノックダウンsiRNAで前処理したHEK293T細胞における内因性部位(HEK3、EMX1及びRUNX1)でのPE2及びPE3プライム編集因子のプライム編集効率を示す。細胞は、プライム編集因子成分及びsiRNAによるトランスフェクションの3日前にsiRNAでプレトランスフェクトされた。ゲノムDNAは、プライム編集因子及び更なるsiRNAによるトランスフェクションの3日後に回収され、次いで配列決定された。バーは、n＝3の独立した生物学的反復の平均を表す。

【図４２Ｄ】図42Dは、HAP1 ΔMSH2及びHAP1 ΔMLH1細胞におけるプライム編集効率を示す(n＝3の独立した生物学的複製の平均)。Δ、遺伝子ノックアウト。

【０１４２】

【図４３Ａ】操作されたドミナントネガティブMMRタンパク質(MSH2、MSH6、PMS2及びMLH1のドミナントネガティブバリアント)がプライム編集を増強することを示す。図43Aは、HEK293T細胞におけるヒトMMRタンパク質又はドミナントネガティブバリアントとのトランスでのPE2の同時発現によるHEK2、EMX1及びRUNX1部位での編集改善を示す。MMRタンパク質は、MSH2、MSH6、PMS2及びMLH1を包含する。ドミナントネガティブバリアントは、MSH2 K675R、MSH6 K1140R、PMS2 E41A、PMS2 E705K、MLH1 E34A、及びMLH1 Δ756と命名される。n＝3の独立した生物学的反復からの全ての値が示される。

【図４３Ｂ】図43Bは、ATPaseドメイン、MSH2相互作用ドメイン、NLSドメイン、PMS2二量体化ドメイン及びエンドヌクレアーゼドメインを包含する756aaのヒトMLH1タンパク質の機能的アノテーションを示す。

【図４３Ｃ】図43Cは、HEK3、EMX1及びRUNX1部位のHEK293T細胞においてPE2と共発現されるMLH1バリアントの編集増強を示す。赤色のボックスは、MLH1 ATPase又はエンドヌクレアーゼの機能を不活性化する突然変異を示す。MLH1dn、MLH1 Δ754-756。MLH1NTD-NLS、コドン最適化MLH1 1-335-NLSSV40。n＝3の独立した生物学的反復からの全ての値が示される。

【図４３Ｄ】図43Dは、追加のプライム編集における上位3つのドミナントネガティブMLH1バリアントの比較を示す。n＝3の独立した生物学的反復からの全ての値が示される。

【図４３Ｅ】図43Eは、HEK293T細胞におけるPE2及びMLH1dnのトランス、PE2及び$MLH1^{NTD}$-NLSのトランス及びPE2-P2A-MLH1dn(ヒトコドン最適化)でのプライム編集を示す。バーは、n＝3の独立した生物学的反復の平均を表す。

【図４３Ｆ】図43Fは、PE2、PE3、PE4、及びPE5の構造を比較している。特に、PE4編集システムは、プライム編集因子酵素(ニッカーゼCas9-RT融合物)、MLH1dn及びpegRNAからなる。PE5編集システムは、プライム編集因子酵素、MLH1dn、pegRNA及び第2鎖ニッキングsgRNAからなる。

【図４３Ｇ】図43Gは、HEK293T細胞におけるPE2、PE3、PE4及びPE5系の編集効率を示す。バーは、n＝3の独立した生物学的反復の平均を表す。

【０１４３】

【図４４Ａ】多様なプライム編集クラス及び細胞型にわたるPE4及びPE5の特徴付けを示す。図44Aは、HEK293T細胞における7つの内因性部位にわたる84の一塩基置換編集(各置換タイプについて7つ)について、PE2及びPE3と比較したPE4及びPE5によるプライム編集強化の概要を提供する。n＝3の独立した生物学的複製物の全ての個々の値の総合平均±SDが示される。

【図４４Ｂ】図44Bは、HEK293T細胞におけるPE2、PE3、PE4及びPE5を有するFANCF遺伝子座での一塩基変異のインストールを示す。バーは、n＝3の独立した生物学的反復の平均を表す。

【図４４Ｃ】図44Cは、PE4が、HEK293T細胞におけるPE2と比較して、1bp及び3bpの挿入及び欠失のプライム編集を改善することを示す。バーは、n＝3の独立した生物学的反復の平均を表す。
【図４４Ｄ】図44Dは、33の異なる挿入及び欠失プライム編集にわたるPE2に対するPE4編集強化を示す。バーは、n＝3の独立した生物学的反復の全ての個々の値の平均を表す。
【図４４Ｅ】図44E～図44Fは、HEK293T細胞における5つの内因性部位での1～5個の連続する塩基の35の異なる置換についてのPE2及びPE4編集効率の要約を提供する。変化した各連続塩基数について、7つのpegRNAが試験された。n＝3の独立した生物学的複製物の全ての個々の値の平均±SDが示される。
【図４４Ｆ】図44E～図44Fは、HEK293T細胞における5つの内因性部位での1～5個の連続する塩基の35の異なる置換についてのPE2及びPE4編集効率の要約を提供する。変化した各連続塩基数について、7つのpegRNAが試験された。n＝3の独立した生物学的複製物の全ての個々の値の平均±SDが示される。
【図４４Ｇ】図44G～図44Hは、意図された編集の近くに追加のサイレント変異又は良性変異をインストールすると、MMRを回避するヘテロ二重鎖基質を生成することによって編集効率を高め得ることを示す。各ターゲットのPAMシーケンス(NGG)に下線が引かれている。標的遺伝子のアミノ酸配列は、各DNAコドンの上にセンタリングされる。値は、n＝3の独立した生物学的反復実験の平均±SDを表す。
【図４４Ｈ】図44G～図44Hは、意図された編集の近くに追加のサイレント変異又は良性変異をインストールすると、MMRを回避するヘテロ二重鎖基質を生成することによって編集効率を高め得ることを示す。各ターゲットのPAMシーケンス(NGG)に下線が引かれている。標的遺伝子のアミノ酸配列は、各DNAコドンの上にセンタリングされる。値は、n＝3の独立した生物学的反復実験の平均±SDを表す。
【図４４Ｉ】図44Iは、異なる細胞タイプにおけるプライム編集強化の比較を示す。PE4及びPE5系は、MMR機能正常細胞(MMR＋)よりもMMR欠損細胞(MMR-)においてプライム編集をより大きく増強する。一塩基置換編集をコードする30個のpegRNAの同じセットが、HEK293T細胞及びHeLa細胞で試験された。K562細胞及びU2OS細胞は、HEK293T細胞及びHeLa細胞において試験された30個のpegRNAの直接のサブセットである10個のpegRNAで編集された。n＝3の独立した生物学的複製物のセットの全ての個々の値の平均±SDが示される。P値は、マン・ホイットニーのU検定を用いて計算された。
【図４４Ｊ】図44Jは、HeLa、K562及びU2OS細胞におけるPE2、PE3、PE4及びPE5によるプライム編集を示す。バーは、n＝3の独立した生物学的反復の平均を表す。
【０１４４】
【図４５Ａ】プライム編集生成物の純度及びオフターゲティングに対するドミナントネガティブMLH1の効果を示す。図45Aは、編集をコードするpegRNAが新生3'DNAフラップ内で塩基変化をプログラムし、フラップ相互変換後にヘテロ二本鎖を生成することを示す。非編集pegRNAは、ゲノム標的部位に対して完全な相補性を有する3'DNAフラップを鋳型とする。
【図４５Ｂ】図45Bは、単一塩基変異又は4つの非編集pegRNAをプログラムする4つの編集コードpegRNAを有するPE3又はPE5由来のインデルの頻度を示す。短い水平バーは、n＝3の独立した生物学的複製物のセットの全ての個々の値の平均を示す。
【図４５Ｃ】図45Cは、単一塩基変異をプログラムする4つの編集をコードするpegRNA又は単一塩基変異をプログラムする4つの編集をコードするpegRNA又は4つの非編集pegRNAを有するPE3に対するPE5からのインデル頻度の比を示す。短い水平バーは、n＝3の独立した生物学的複製物のセットの全ての個々の値の平均を示す。
【図４５Ｄ】図45Dは、HEK293T細胞における内因性DNMT1及びRNF2遺伝子座で12個の置換をコードするpegRNAを使用して、PE3及びPE5によって形成されたゲノム標的DNAにおける欠失の分布を示す。点線は、pegRNA及びsgRNA指向ニックの位置を示す。データは、n＝3の独立した生物学的反復の平均±SDを表す。

【図４５Ｅ】図45Eは、HEK293T細胞におけるpegRNA及びsgRNA指向性ニックの外側の25-ntを超える配列を除去する欠失の頻度のPE5/PE3比を示す。各ドットは、組み合わされた7つの遺伝子座(n＝3の独立した生物学的複製の平均)において置換編集をプログラムする84の全pegRNAのうちの1つを表す。
【図４５Ｆ】図45Fは、HEK293T細胞における意図しないpegRNA足場配列の取込み又は意図しないフラップの再結合を伴う編集結果の頻度のPE5/PE3比を示す。各ドットは、組み合わされた7つの遺伝子座(n＝3の独立した生物学的複製の平均)において置換編集をプログラムする84の全pegRNAのうちの1つを表す。
【図４５Ｇ】図45Gは、HEK293T細胞におけるPE2及びPE4によるオフターゲットプライム編集を示す。バーは、n＝3の独立した生物学的反復の平均を表す。
【図４５Ｈ】図45Hは、MMR欠損症の臨床診断に使用される17個の感受性マイクロサテライトリピート遺伝子座のハイスループットシーケンシング分析を示す。HAP1及びHeLa細胞はMMR機能があり、HCT116細胞はMMRが損なわれている。HAP1 ΔMSH2細胞は、MSH2ノックアウト後に60回の細胞分裂を受けた。HeLa細胞をPE2又はPE4成分で一過性にトランスフェクトし、配列決定の前に3日間インキュベートした。wt、野生型。n＝2の独立した生物学的反復からの全ての値が示される。
【０１４５】
【図４６Ａ】PE4及びPE5編集システムを有するPEmaxアーキテクチャが疾患関連遺伝子標的及び細胞型における編集を増強することを示す。図46Aは、PE2及びPEmaxエディタアーキテクチャの概略図を示す。bpNLSSV40、二部分SV40 NLS核局在化シグナル。MMLV RT、モロニーマウス白血病ウイルス逆転写酵素五変異体;コドンopt.、ヒトコドン最適化。
【図４６Ｂ】図46Bは、操作されたpegRNA(epegRNA)が、プライム編集性能を改善する3'RNA構造モチーフを含有することを示す。
【図４６Ｃ】図46Cは、PEmaxアーキテクチャ及びepegRNAと組み合わせたPE4及びPE5のプライム編集効率を示す。HeLa及びHEK293T細胞において、異なる遺伝子座を標的とする7つの一塩基置換編集が試験された。倍数変化は、試験した各編集からの倍数増加の平均を示す。n＝3の独立した生物学的複製物の全ての個々の値の平均±SDが示される。
【図４６Ｄ】図46Dは、野生型HeLa及びHEK293T細胞における治療関連部位でのプライム編集を示す。HBB遺伝子座は、鎌状赤血球症(E6V)患者において一般的に変異しているE6コドンで編集されている。CDKL5の編集は、c.1412delA変異がCDKL5欠損症を引き起こす部位にある。epegRNAは、HBB、PRNP及びCDKL5遺伝子座を編集するために使用された。バーは、n＝3の独立した生物学的反復の平均を表す。
【図４６Ｅ】図46Eは、対立遺伝子についてヘテロ接合性の患者に由来するiPSCにおけるA・T挿入及びサイレントG・CからA・Tの編集を介したCDKL5 c.1412delAの修正を示す。編集効率は、突然変異を有する編集可能な対立遺伝子からのc.1412delA修正を有するシーケンシングリードのパーセンテージを示す。インデル頻度は、任意のインデルを含有する全ての配列決定リードを反映する。バーは、n＝3の独立した生物学的反復の平均を表す。
【図４６Ｆ】図46Fは、初代ヒトT細胞におけるプライム編集を示す。バーは、異なる健康なT細胞ドナーからのn＝3の独立した生物学的複製の平均を表す。
【０１４６】
【図４７Ａ】置換プライム編集結果のためのRepair-seqスクリーニングの設計及び結果を示す。図47Aは、HEK293T細胞においてSaPE2を使用して、レンチウイルス組み込みHBB配列内にG・CからC・G編集をインストールするためのStaphylococcus aureus(Sa)-pegRNAの最適化を示す。PBS、プライマー結合部位。データは、n＝3の独立した生物学的反復の平均を表す。
【図４７Ｂ】図47Bは、プライム編集Repair-seqレンチウイルスベクター(pPC1000)の設計を示す。Repair-seqスクリーニングでは、CRISPRi sgRNA配列及びプライム編

集結果を含有する453bp領域は、ペアエンドイルミナ配列決定のためにゲノムDNAから増幅される。CRISPRi sgRNAは、44-ntのIlluminaフォーワードリード(R1)で配列決定され、プライム編集部位(＋50及び-50のニック部位を包含する)は、263-ntのIlluminaリバースリード(R2)で配列決定される。黒い三角は、Sa-pegRNA及びSa-sgRNAによってプログラムされたSaPE2誘導ニックの位置を示す。全てのベクトル成分のサイズは縮尺通りである。

【図４７Ｃ】図47Cは、SaPE2タンパク質(操作されたＭＭＬＶ RTに融合されたSaCas9 N580A)を用いたPE2、PE3＋50及びPE3-50プライム編集構成の概略図を示す。

【図４７Ｄ】図47Dは、dCas9-BFP-KRAB細胞を発現するHeLa細胞におけるレンチウイルス組み込みRepair-seq編集部位での意図されたG・CからC・G編集の検証を示す。バーは、n＝2の独立した生物学的反復の平均を表す。

【図４７Ｅ】図47Eは、dCas9-BFP-KRABを発現するHeLa細胞におけるブラストサイジン選択あり及びなしのRepair-seq編集部位でのプライム編集を示す。SaPE2-P2A-BlastRプライム編集因子が全ての条件に使用された。バーはn＝2の平均を表す。

【図４７Ｆ】図47Fは、Repair-seqスクリーニングで使用されるプールされたCRISPRi sgRNAライブラリーによって標的化された遺伝子の機能的アノテーションクラスを示す。

【図４７Ｇ】図47G～図47Jは、ＭSH2、ＭSH6、ＭLH1及びＰＭS2のノックダウンが、全てのRepair-seqスクリーニングにおいて意図された＋6 G・CからC・Gプライム編集の頻度を増加させることを示す。ドットは、個々のCRISPRi sgRNAからのリードを表す。

【図４７Ｈ】図47G～図47Jは、ＭSH2、ＭSH6、ＭLH1及びＰＭS2のノックダウンが、全てのRepair-seqスクリーニングにおいて意図された＋6 G・CからC・Gプライム編集の頻度を増加させることを示す。ドットは、個々のCRISPRi sgRNAからのリードを表す。

【図４７Ｉ】図47G～図47Jは、ＭSH2、ＭSH6、ＭLH1及びＰＭS2のノックダウンが、全てのRepair-seqスクリーニングにおいて意図された＋6 G・CからC・Gプライム編集の頻度を増加させることを示す。ドットは、個々のCRISPRi sgRNAからのリードを表す。

【図４７Ｊ】図47G～図47Jは、ＭSH2、ＭSH6、ＭLH1及びＰＭS2のノックダウンが、全てのRepair-seqスクリーニングにおいて意図された＋6 G・CからC・Gプライム編集の頻度を増加させることを示す。ドットは、個々のCRISPRi sgRNAからのリードを表す。

【０１４７】

【図４８Ａ】意図しないプライム編集結果の遺伝的モジュレーターを示す。図48Aは、HeLa CRISPRiスクリーニングにおけるPE3-50転帰の概要を示す。TP53BP1ノックダウンは、全ての意図しない編集結果の形成を劇的に減少させる。

【図４８Ｂ】図48Bは、図41Hを補足する、K562 CRISPRiスクリーニングにおけるPE2結果の更なる詳細を示す。

【図４８Ｃ】図48Cは、図41Gの情報を補足する、K562 CRISPRiスクリーニングにおけるPE3＋50の結果の更なる詳細を示す。

【図４８Ｄ－４８Ｉ】図48D～図48Iは、示されたスクリーニング条件における示された結果カテゴリーの頻度に対する遺伝子ノックダウンの効果の比較を示す。プロットされた量は、1遺伝子当たり2つの最も極端なsgRNAについての非標的sgRNAからのlog2倍変化の平均であり、1条件当たりn＝2の独立した生物学的反復にわたって平均される。エラーバーは、複製によってまたがる値の範囲を示す。黒い点は、3つの非標的化sgRNAの20個のランダムなセットを表す。図48Dは、ＭSH2、ＭLH1及びＰＭS2ノックダウンが、K562 PE2スクリーンにおける意図された編集よりも、追加の編集のインストールにおいて大きな倍率変化をもたらすことを示す。図48Eは、K562におけるPE2スクリーニングにおける逆転写配列の意図しない連結を示し、HeLa細胞は、ファンコーニ貧血遺伝子(赤色)並びにRAD51ホモログのセット及び相同組換えを伴う他の遺伝子(青色)のノ

ックダウンによって最も増加される。図48Fは、K562及びHeLa細胞におけるPE2スクリーニングにおける欠失を示し、RAD51ホモログ及び相同組換えを伴う他の遺伝子のセットによって最も増加される(青色)。図48Gは、MSH2、MLH1及びPMS2に加えて、HLTFノックダウンが、K562 PE3＋50スクリーンにおける意図された編集よりも、追加の編集のインストールにおいて大きな倍数変化を生じることを示す。図48Hは、HeLa及びK562 PE3＋50スクリーニングにおけるタンデム重複が、POLD及びRFCサブユニットのノックダウンによって最も減少することを示す。図48Iは、HeLa PE3＋50及びPE3-50スクリーニングにおける欠失が劇的に異なる遺伝的調節因子を有することを示し、異なるオーバーハング構成の処理における違いを強調している。

【０１４８】

【図４９Ａ】プライム編集Repair-seqスクリーニング結果の検証を示す。図49A～図49Bは、Sa-pegRNA、SaPE2逆転写後のそれらの鋳型3'DNAフラップ、及びゲノム標的配列のアラインメントを示す(上)。Repair-seqスクリーニングで使用されるSa-pegRNA(図49A)と比較して、記録された足場配列(図49B)を有するSa-pegRNAは、ゲノム標的配列との相同性が低下した伸長3'DNAフラップを鋳型とする。記録されたSa-pegRNAは、足場内の塩基対形成相互作用を保存する2つの塩基対変化を含有する。Sa-pegRNA足場の逆転写は、ゲノムに組み込まれる誤って伸長した3'フラップを生成し得る。縦線は塩基対合を示す。Xは、誤って伸長した逆転写された3'フラップとゲノム配列との間のミスマッチを示す。図49A～図49Bはまた、HeLa CRISPRi細胞におけるアレイ化PE2及びPE3＋50実験からのスクリーニング編集部位で観察された編集結果カテゴリーの頻度を示す(下)。siteRepair-seqスクリーニング(図49A)又は記録されたSa-pegRNA(図49B)で使用されるSa-pegRNAによるプライム編集は、ほぼ一致した足場からの意図しない編集のインストールの異なる頻度をもたらす。プロットされた量は、MSH2又は非標的CRISPRi sgRNAを含有する各細胞株について、n＝4の独立した生物学的複製物の平均±SDである。

【図４９Ｂ】図49A～図49Bは、Sa-pegRNA、SaPE2逆転写後のそれらの鋳型3'DNAフラップ、及びゲノム標的配列のアラインメントを示す(上)。Repair-seqスクリーニングで使用されるSa-pegRNA(図49A)と比較して、記録された足場配列(図49B)を有するSa-pegRNAは、ゲノム標的配列との相同性が低下した伸長3'DNAフラップを鋳型とする。記録されたSa-pegRNAは、足場内の塩基対形成相互作用を保存する2つの塩基対変化を含有する。Sa-pegRNA足場の逆転写は、ゲノムに組み込まれる誤って伸長した3'フラップを生成し得る。縦線は塩基対合を示す。Xは、誤って伸長した逆転写された3'フラップとゲノム配列との間のミスマッチを示す。図49A～図49Bはまた、HeLa CRISPRi細胞におけるアレイ化PE2及びPE3＋50実験からのスクリーニング編集部位で観察された編集結果カテゴリーの頻度を示す(下)。siteRepair-seqスクリーニング(図49A)又は記録されたSa-pegRNA(図49B)で使用されるSa-pegRNAによるプライム編集は、ほぼ一致した足場からの意図しない編集のインストールの異なる頻度をもたらす。プロットされた量は、MSH2又は非標的CRISPRi sgRNAを含有する各細胞株について、n＝4の独立した生物学的複製物の平均±SDである。

【図４９Ｃ】図49Cは、ヒトにおけるDNAミスマッチ修復の機構を示す。

【図４９Ｄ】図49Dは、プライム編集ヘテロ二重鎖中間体のミスマッチ修復が、MutLαエンドヌクレアーゼ活性からの更なる非プログラム化ニックをインストールし得たことを示す。これらのプログラムされていないニックからの切除及び結果として生じる中間体のその後の修復は、MMR活性から観察されるより大きくより頻繁なインデル副産物に寄与してもよい。

【図４９Ｅ】図49Eは、HEK293T細胞における非標的化siRNA対照と比較したsiRNA処理のノックダウン効率を示す。細胞にsiRNAがトランスフェクトされ、3日間インキュベートされ、PE2、pegRNA、及び同じsiRNAがトランスフェクトされ、次いで更に3日間インキュベートされた後、相対的RNA存在量がRT-qPCRによってアッセイされた。NT、非標的化。データは、n＝3の独立した生物学的反復の平均を表す。各ドットは、n

＝3回の技術的反復の平均を表す。
【図４９Ｆ】図49Fは、プライム編集因子成分及びsiRNAと同時トランスフェクトされたHEK293T細胞における編集を示す。細胞は、プライム編集因子によるトランスフェクションの前にsiRNAで前処理されなかった。バーは、n＝3の独立した生物学的反復の平均を表す。
【０１４９】
【図５０Ａ】プライム編集を増強するドミナントネガティブMMRタンパク質の開発及び特徴付けを示す。図50Aは、HEK293T細胞においてPE2とトランスで発現されるか又はPE2に直接融合されたMMRタンパク質又はドミナントネガティブバリアントからのプライム編集効率を示す。32aaリンカー、(SGGS)×2-XTEN-(SGGS)×2(配列番号125)(SGGSSGGSSGSETPGTSESATPES SGGSSGGS(配列番号125)又は構造的には、［SGGS］-［SGGS］-［SGSETPGTSESATPES］-［SGGS］-［SGGS］(配列番号125))。コドンopt、ヒトコドン最適化。同じグラフ内のデータは、同時に行われた実験に由来する。データは、n＝3の独立した生物学的反復の平均±SDを表す。
【図５０Ｂ】図50Bは、HEK293T細胞におけるMLH1dnプラスミド及びPE2プラスミドトランスフェクション用量の滴定を示す。試験した最大プラスミド量は、200ngのPE2及び100ngのMLH1dnであった。データは、n＝3の独立した生物学的反復の平均±SDを表す。
【図５０Ｃ】図50Cは、MLH1に二対立遺伝子欠失を含有するMMR欠損HCT116細胞におけるMLH1dn共発現によるプライム編集を示す。バーは3回の反復の平均を表す。
【図５０Ｄ】図50Dは、ヒトHEK293T細胞におけるヒトMLH1dn(ヒトコドン最適化)又はマウスMLH1dn(マウスコドン最適化)とのプライム編集の比較を示す。バーは、n＝3の独立した生物学的反復の平均を表す。
【図５０Ｅ】図50Eは、マウスN2A細胞におけるヒトMLH1dn(ヒトコドン最適化)又はマウスMLH1dn(マウスコドン最適化)とのプライム編集の比較を示す。バーは、n＝3反復の平均を表す。
【図５０Ｆ】図50Fは、クローンHeLa細胞株におけるMLH1ノックアウトが、クローン野生型HeLa細胞におけるMLH1共発現よりも大幅にプライム編集効率を高めることを示す。△、ノックアウト。バーは、n＝3又は4の独立した生物学的反復の平均を表す。
【図５０Ｇ】図50Gは、HEK293T細胞におけるPE3b及びPE5b(編集された配列に特異的な相補鎖ニック)によるFANCF遺伝子座での編集を示す。MLH1dn共発現を有するPE5b、PE3b編集システム。バーは、n＝3の独立した生物学的反復の平均を表す。
【図５０Ｈ】図50Hは、HEK293T細胞における相補鎖ニックによるHEK2遺伝子座での編集を示す。「None」はニックがないことを示し、これはPE2又はPE4編集戦略を示す。バーは、n＝3の独立した生物学的反復の平均を表す。
【０１５０】
【図５１Ａ】多様なプライム編集クラス及び細胞型にわたるPE4及びPE5の特徴付けを示す。図51Aは、HEK293T細胞における7つの内因性部位にわたる84個の一塩基置換プライム編集についてのPE2、PE3、PE4及びPE5の比較を示す。バーは、n＝3の独立した生物学的反復の平均を表す)。
【図５１Ｂ】図51Bは、HEK293T細胞における7つの内因性部位にわたる84の一塩基置換編集についてのPE2に対する編集効率のPE4増強の概要を提供する。PE4/PE2倍数改善は、PAM編集のための高い基本編集効率又はG・CからC・G編集の高い表現(このカテゴリーでは15個のうち5個)のために、PAM編集についてはより低くなってもよい。データは、n＝3の独立した生物学的反復の平均±SDを表す。
【図５１Ｃ】図51Cは、HEK293T細胞におけるプライム編集標的プロトスペーサのPAM(＋5 G塩基及び＋6 G塩基)を変化させる一塩基置換プライム編集の効率を示す。組み合わせた7つの内因性部位にわたる4つのG・CからA・T、5つのG・CからC・G、及び6つのG・CからT・A PAM編集が示される。n＝3の独立した生物学的反復の全ての個々の値の平均が示される。

【図５１Ｄ】図51Dは、HEK293T細胞におけるRNF2遺伝子座でのG・CからC・G編集に対するMMR遺伝子のsiRNAノックダウンの効果を示す。バーは、n＝3の独立した生物学的反復の平均を表す。
【図５１Ｅ】図51Eは、HAP1細胞におけるRNF2遺伝子座でのG・CからC・G編集に対するMMR遺伝子ノックアウトの効果を示す。Δ、遺伝子ノックアウト。バーは、n＝3の独立した生物学的反復の平均を表す。
【図５１Ｆ】図51Fは、HeLa CRISPRi細胞におけるCRISPRiノックダウンによる組み込みスクリーン編集部位でのプライム編集を示す。PE2は、SaPE2タンパク質及びSa-pegRNAによる編集を示す。PE3＋50は、＋50相補鎖ニックをプログラムするSaPE2タンパク質、Sa-pegRNA及びSa-sgRNAによる編集を示す。バーは、n＝5の独立した生物学的反復の平均を表す。
【図５１Ｇ】図51Gは、HEK293T細胞における84回の一塩基置換編集について、PE3よりも編集効率が向上したPE5の概要を提供する。n＝3の独立した生物学的複製物の全ての個々の値の総合平均±SDが示される。
【図５１Ｈ】図51Hは、HEK293T細胞におけるある範囲の挿入及び欠失プライム編集長にわたるPE2に対する編集効率のPE4増強を示す。組み合わせた3つの内因性遺伝子座における合計33の異なるプライム編集が示されている。n＝3の独立した生物学的反復の全ての個々の値の平均が示される。
【図５１Ｉ】図51Iは、PE5が、HEK293T細胞における小さな挿入及び欠失プライム編集にわたって、PE3と比較して編集効率を改善し、インデル副産物を減少させることを示す。
【図５１Ｊ】図51Jは、組み合わせた3つの内因性遺伝子座にわたる33の異なる挿入及び欠失プライム編集でのPE2及びPE4編集効率を示す。バーは、n＝3の独立した生物学的反復の全ての個々の値の平均を表す。
【０１５１】
【図５２Ａ】PE4及びPE5系の特徴付け、並びに更なるサイレント変異によるプライム編集効率の改善を示す。図52Aは、HEK293T細胞におけるPE2及びPE4による連続塩基の置換を示す。上の配列は、元の編集されていないゲノム配列を示す。数字は、PE2ニック部位に対する編集されたヌクレオチドの位置を示す。SpCas9 PAM配列(NGG)内のヌクレオチドに下線が引かれる。意図された編集産物の配列が以下に示され、編集されたヌクレオチドが赤色でマークされる。バーは、n＝3の独立した生物学的反復の平均を表す。
【図５２Ｂ】図52Bは、更なるサイレント変異のインストールが、MMRを回避することによってプライム編集効率を高め得ることを示す。編集頻度のPE4/PE2倍率変化は、MMR活性が示されたプライム編集を妨げる程度を反映する。示されたコード変異を作製する編集されたヌクレオチドは赤色でマークされ、サイレント変異を作製する編集されたヌクレオチドは緑色でマークされる。データは、n＝3の独立した生物学的反復実験の平均±SDを表す。
【図５２Ｃ】図52Cは、PE2、PE3、PE4及びPE5を有するHeLa細胞における7つの内因性部位にわたる22個の一塩基置換プライム編集のインストールを示す。バーは、n＝3の独立した生物学的反復の平均を表す。
【０１５２】
【図５３Ａ】プライム編集生成物の純度及びオフターゲティングに対するドミナントネガティブMLH1の効果を示す。図53Aは、MLH1dnあり及びなしで、pegRNA、ニッキングsgRNA及びPE2酵素、RT障害PE2(PE2-dRT)又はニッカーゼCas9(SpCas9 H840A)で処理したHEK293T細胞におけるインデルの頻度を示す。非編集pegRNAは、ゲノム標的と完全な相同性を有する3'DNAフラップをコードする。バーは、n＝3の独立した生物学的反復の平均を表す。
【図５３Ｂ】図53Bは、HEK293T細胞における内因性遺伝子座でのPE3及びPE5からの欠失結果の分布を示す。各示された遺伝子座で、一塩基置換をプログラムする12個の

異なるpegRNAが試験された。点線は、pegRNA及びsgRNA指向ニックの位置を示す。データは、n＝3の独立した生物学的反復の平均±SDを表す。

【図５３Ｃ】図53Cは、HEK293T細胞における、編集をコードする及び非編集pegRNAを有するPE3及びPE5からの欠失結果の分布を示す。非編集pegRNAは、ゲノム標的配列に対して完全な相補性を有する3'DNAフラップを鋳型とする。データは、n＝3の独立した生物学的反復の平均±SDを表す。

【図５３Ｄ】図53Dは、HEK293T細胞における意図しないpegRNA足場配列の取込み又は意図しないフラップの再結合を伴う全てのプライム編集結果の頻度を示す。異なる一塩基置換をそれぞれプログラムする12個のpegRNAが、示された7つの遺伝子座のそれぞれで試験された。各ドットは、示された遺伝子座における個々のpegRNAを表す(n＝3の独立した生物学的複製の平均)。

【図５３Ｅ】図53Eは、HEK293T細胞におけるPE2及びPE4によるオフターゲットプライム編集を示す(n＝3の独立した生物学的複製の平均)。

【図５３Ｆ】図53Fは、示された細胞タイプ及び処理におけるマイクロサテライトリピート長の分布及び累積分布を示す。HAP1及びHeLa細胞はMMR機能があり、HCT116細胞はMMRが損なわれている。HAP1 ΔMSH2細胞は、MSH2のノックアウト後に60回の細胞分裂を受けた。HeLa細胞は、PE2又はPE4成分で一過性にトランスフェクトされ、その後3日間成長させた後、配列決定された。wt、野生型。n＝2の独立した生物学的反復からの全ての値が示される。

【図５３Ｇ】図53Gは、PE2又はPE4成分でトランスフェクトしたHeLa細胞におけるオンターゲット遺伝子座でのプライム編集を示す。バーは、n＝2の独立した生物学的反復の平均を表す。これらのPE2及びPE4処理HeLa細胞から採取したゲノムDNAからマイクロサテライト長がアッセイされた。

【０１５３】

【図５４Ａ】PE4及びPE5編集システムを用いたPEmaxアーキテクチャの使用が、疾患関連遺伝子標的及び細胞型における編集を増強することを示す。図54Aは、PE2及びPEmaxエディタアーキテクチャの概略図を示す。bpNLS^{SV40}、二部分SV40 NLS。MMLV RT、モロニーマウス白血病ウイルス逆転写酵素五変異体。GSコドン、Genscriptヒトコドン最適化。

【図５４Ｂ】図54Bは、プライム編集性能を改善する3'RNA構造モチーフを含有する操作されたpegRNA(epegRNA)を示す。

【図５４Ｃ】図54Cは、PEmaxアーキテクチャ及びepegRNAと組み合わせたPE4及びPE5のプライム編集効率を示す。HeLa及びHEK293T細胞において、異なる遺伝子座を標的とする7つの一塩基置換編集が試験された。倍数変化は、試験した各編集からの倍数増加の平均を示す。n＝3の独立した生物学的複製物の全ての個々の値の平均±SDが示される。

【図５４Ｄ】図54Dは、野生型HeLa及びHEK293T細胞における治療関連部位でのプライム編集を示す。HBB遺伝子座は、鎌状赤血球症(E6V)患者において一般的に変異しているE6コドンで編集されている。CDKL5の編集は、c.1412delA変異がCDKL5欠損症を引き起こす部位にある。epegRNAは、HBB、PRNP及びCDKL5遺伝子座を編集するために使用された。バーは、n＝3の独立した生物学的反復の平均を表す。

【図５４Ｅ】図54Eは、対立遺伝子についてヘテロ接合性の患者に由来するiPSCにおけるA・T挿入及びサイレントG・CからA・Tの編集を介したCDKL5 c.1412delAの修正を示す。編集効率は、突然変異を有する編集可能な対立遺伝子からのc.1412delA修正を有するシーケンシングリードのパーセンテージを示す。インデル頻度は、任意のインデルを含有する全ての配列決定リードを反映する。バーは、n＝3の独立した生物学的反復の平均を表す。

【図５４Ｆ】図54Fは、初代T細胞におけるプライム編集を示す。バーは、異なる健康なT細胞ドナーからのn＝3の独立した生物学的複製の平均を表す。

【０１５４】

【図５５Ａ】PEmaxの発達並びに初代細胞型へのPE4及びPE5の適用を示す。図55A～図55Bは、HeLa細胞における編集効率を最大化するためのプライム編集因子バリアントのスクリーニングを示す。全てのプライム編集因子アーキテクチャは、標的プロトスペーサにおける相補的DNA鎖のニッキングを防止するためのCas9 H840A変異を有する。＊NLSSV40は、PKKKRKV(配列番号132)NLSSV40コンセンサス配列の外側に1-aa欠失を含有する。n＝3の独立した生物学的反復の全ての個々の値が示される。

【図５５Ｂ】PEmaxの発達並びに初代細胞型へのPE4及びPE5の適用を示す。図55A～図55Bは、HeLa細胞における編集効率を最大化するためのプライム編集因子バリアントのスクリーニングを示す。全てのプライム編集因子アーキテクチャは、標的プロトスペーサにおける相補的DNA鎖のニッキングを防止するためのCas9 H840A変異を有する。＊NLSSV40は、PKKKRKV(配列番号132)NLSSV40コンセンサス配列の外側に1-aa欠失を含有する。n＝3の独立した生物学的反復の全ての個々の値が示される。

【０１５５】

【図５６Ａ】PEmaxの発達並びに初代細胞型へのPE4及びPE5の適用を示す。図56Aは、HeLa細胞におけるPE3系での編集効率を改善するためのプライム編集因子バリアントのスクリーンを示す。全てのプライム編集因子アーキテクチャは、標的プロトスペーサにおける相補的DNA鎖のニッキングを防止するためのSpCas9 H840A変異を有する。NLSSV40は、二部分SV40 NLSを示す。＊NLSSV40は、PKKKRKV(配列番号132)NLSSV40コンセンサス配列の外側に1-aa欠失を含有する。n＝3の独立した生物学的反復の全ての個々の値が示される。

【図５６Ｂ】図56Bは、元のPE2エディタ(Anzalone et al.,2019)、PE2＊(Liu et al.,2021)、CMP-PE-V1(Park et al.,2021)、及びこの研究で開発されたプライム編集因子バリアント(PEmax、CMP-PEmax)のアーキテクチャを示す。HN1、HMGN1;H1G、ヒストンH1中央球状ドメイン;コドンopt、ヒトコドン最適化。

【図５６Ｃ】図56Cは、PEmaxが、HeLa細胞におけるPE3系を有する他のプライム編集因子アーキテクチャよりも優れていることを示す。バーは、n＝3の独立した生物学的反復の平均を表す。

【図５６Ｄ】図56Dは、HeLa細胞におけるPE3系を有するPE2と比較した、プライム編集因子アーキテクチャの編集効率の倍率変化を示す。n＝3の独立した生物学的複製物の全ての個々の値の平均±SDが示される。

【図５６Ｅ】図56Eは、HeLa及びHEK293T細胞におけるPE4、PE4max(PEmaxアーキテクチャを有するPE4編集システム)、PE5及びPE5max(PEmaxアーキテクチャを有するPE5編集システム)からの意図される編集及びインデル頻度を示す。異なる内因性遺伝子座を標的とする7つの置換プライム編集が各条件について試験された。n＝3の独立した生物学的複製物の全ての個々の値の平均±SDが示される。

【図５６Ｆ】図56Fは、疾患対立遺伝子についてヘテロ接合性である患者に由来するiPSCにおけるA・T挿入及びG・CからA・Tの編集を介したCDKL5 c.1412delAの修正を示す。編集効率は、突然変異を有する編集可能な対立遺伝子からのc.1412delA修正を有するシーケンシングリードのパーセンテージを示す。インデル頻度は、c.1412delA対立遺伝子又は野生型配列にマッピングしない任意のインデルを含含有する全ての配列決定リードを反映する。1μgのPE2 mRNAが、示されている全ての条件で使用された。バーは、n＝3の独立した生物学的反復の平均を表す。

【図５６Ｇ】図56Gは、初代T細胞におけるプライム編集を示す。バーは、異なるT細胞ドナーからのn＝3の独立した反復の平均を表す。

【０１５６】

【図５７Ａ】記録されたpegRNA足場が足場配列取込みからの意図しない結果を減少させることを示す。図57Aは、プライム編集Repair-seq標的部位と、(上)Repair-seqスクリーニングに使用されるSa-pegRNA、又は(下)記録された足場配列を有するSa-pegRNAによって鋳型化されたSaPE2生成3'DNAフラップとのアラインメントを示す。3'フラップ配列は、上に示されるSa-pegRNAの鋳型領域(RT鋳型又は足場)と整列される。

赤色は、両方のSa-pegRNAによってプログラムされた意図された＋６ G・CからC・Gへの編集の位置を示す。青色は、ゲノム標的配列が、Sa-pegRNA足場によって鋳型される3'フラップ配列と整列しない位置を示す。逆転写されたSa-pegRNA足場配列を含有する3'フラップの組み込みからの意図しない編集は、これらの青色表示ヌクレオチドで起こってもよい。

【図５７Ｂ】図57Bは、HeLa CRISPRi細胞におけるPE2及びPE3＋50実験で観察された編集結果カテゴリーの要約を示す。スクリーニングpegRNAは、プライム編集Repair-seqスクリーニングに使用されるSa-pegRNAを示す。記録された足場(図54Aに示すシーケンス)を有するSa-pegRNAは、Repair-seq編集部位との配列相同性を回避する。プロットされた量は、n＝4の独立した生物学的反復にわたって平均化された、示された各標的(MSH2及び非標的化)に対する1つのCRISPRi sgRNAの平均±SDである。

【０１５７】

【図５８】HeLa細胞におけるPE3max(PEmaxタンパク質を含むPE3編集システム)及びPE3(PE2タンパク質を含むPE3編集システム)の比較を示す(n＝3の独立した生物学的複製の平均)。

【０１５８】

【図５９】MLH1dnによるPE改善がプライム編集サイズに依存することを示す。MMRは、約13bp以下の長さの置換並びに挿入及び欠失エラーを最も効率的に修復する。

【０１５９】

【図６０】PE4及びepegRNAが単一のpegRNAインテグラントによるプライム編集を可能にすることを示す。

【０１６０】

【図６１】PE5がAPOE4マウスアストロサイトモデルにおける保護的クライストチャーチ対立遺伝子のインストールを改善することを示す。

【０１６１】

【図６２Ａ－６２Ｃ】p53の阻害がPE3プライム編集の効率及び精度を高めることを示す。これは、ニッキングsgRNAが、pegRNAに向けられたニックの上流(-側)にニックを入れる場合に特に当てはまる。グラフ上の各点は、Repair-seqスクリーニングにおける個々のCRISPRi遺伝子ノックダウンを表す。軸は、対照と比較したlog2倍数変化を示す。TP53BP1(p53遺伝子)のノックダウンは、意図された編集(x軸)を増加させ、3つのタイプの意図しない編集(y軸)を減少させ、これは、意図しない位置での逆転写配列の連結(図62A)、意図しない欠失(図62B)及び意図しないタンデム重複(図62C)を包含する。

【図６２Ｂ】p53の阻害がPE3プライム編集の効率及び精度を高めることを示す。これは、ニッキングsgRNAが、pegRNAに向けられたニックの上流(-側)にニックを入れる場合に特に当てはまる。グラフ上の各点は、Repair-seqスクリーニングにおける個々のCRISPRi遺伝子ノックダウンを表す。軸は、対照と比較したlog2倍数変化を示す。TP53BP1(p53遺伝子)のノックダウンは、意図された編集(x軸)を増加させ、3つのタイプの意図しない編集(y軸)を減少させ、これは、意図しない位置での逆転写配列の連結(図62A)、意図しない欠失(図62B)及び意図しないタンデム重複(図62C)を包含する。

【図６２Ｃ】p53の阻害がPE3プライム編集の効率及び精度を高めることを示す。これは、ニッキングsgRNAが、pegRNAに向けられたニックの上流(-側)にニックを入れる場合に特に当てはまる。グラフ上の各点は、Repair-seqスクリーニングにおける個々のCRISPRi遺伝子ノックダウンを表す。軸は、対照と比較したlog2倍数変化を示す。TP53BP1(p53遺伝子)のノックダウンは、意図された編集(x軸)を増加させ、3つのタイプの意図しない編集(y軸)を減少させ、これは、意図しない位置での逆転写配列の連結(図62A)、意図しない欠失(図62B)及び意図しないタンデム重複(図62C)を包含する。

【０１６２】

【図６３】p53阻害剤(i53)がPE3プライム編集の効率及び精度を高め得ることを示す。これは、ニッキングsgRNAが、pegRNAに向けられたニックの上流(-側)にニックを入れる場合に特に当てはまる。EMX1部位のみが「-」側にニックを使用する。図64は、プラ

イム編集の結果に影響を及ぼすミスマッチ修復遺伝子を包含する細胞遺伝子を明らかにするためのCRISPRiスクリーニングの使用、プライム編集の効率及び精度を高めるためのミスマッチ修復(ＭＭＲ)経路の遺伝子操作されたＭＬＨ１の使用、及び本明細書に記載される改良されたプライム編集システム(例として、ＰＥ４及びＰＥ５システム、並びにＰＥmaxエディタ)が多くの細胞型において同じ有益な効果を示すことが示されたという実証を包含する、本開示の様々な側面を表す。

【０１６３】

【図６４】CRISPRiスクリーニングがプライムゲノム編集の細胞決定因子を明らかにすること、操作されたＭＬＨ１タンパク質がプライム編集効率及び精度を高めること、並びに改良されたプライム編集システムが編集及び細胞型にわたって特徴付けられたことを示す。

【０１６４】

【図６５】ＰＥ２タンパク質の最適化を示す概略図を提供する。

【０１６５】

【図６６】ある範囲の遺伝子標的(ＨＥＫ３、ＥＭＸ１、ＲＮＦ２、ＦＡＮＣＦ、ＦＵＮＸ１、ＤＮＭＴ１、ＶＥＧＦＡ、ＨＥＫ４、ＰＲＮＰ、ＡＰＯＥ、ＣＸＣＲ４、ＨＥＫ３)でのＨＥＫ２９３Ｔ細胞(低プラスミド用量)におけるＰＥ２及び様々な他のＰＥ構築物を使用した意図した編集の頻度の倍率変化を示す。

【０１６６】

【図６７】ある範囲の遺伝子標的(ＨＥＫ３、ＦＡＮＣＦ、ＲＵＮＸ１、ＶＥＧＦＡ)でのＨｅＬａ細胞におけるＰＥ３及び様々なプライム編集因子構築物を使用した意図した編集の頻度の倍率変化を示す。

【０１６７】

【図６８】様々なＰＥ構築物を使用したＨＥＫ２９３Ｔ編集対ＨｅＬａ編集におけるプライム編集の比較を示す。

【０１６８】

【図６９】ＨｅＬａ細胞におけるＰＥ３のＮＬＳアーキテクチャ最適化を示す。

【０１６９】

【図７０】配列番号９９に対応する最終ＰＥmax構築物を示す概略図を提供する。

【０１７０】

【図７１】ＰＥmaxが意図された編集に加えてインデルを増加させることを示す。

【発明を実施するための形態】

【０１７１】

定義

他に定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般的に理解される意味を有する。以下の参考文献は、当業者に、本発明で使用される多くの用語の一般的な定義を提供する:Singleton et al.,Dictionary of Microbiology and Molecular Biology(2nd ed.1994);The Cambridge Dictionary of Science and Technology(Walker ed.,1988);The Glossary of Genetics,5th Ed.,R.Rieger et al.(eds.),Springer Verlag(1991);and Hale&Marham,The Harper Collins Dictionary of Biology(1991)。本明細書で使用される場合、以下の用語は、特に指定されない限り、それらに帰する意味を有する。

【０１７２】

Ｃａｓ９

用語「Ｃａｓ９」又は「Ｃａｓ９ヌクレアーゼ」は、Ｃａｓ９ドメイン又はそのフラグメントを含む、ＲＮＡにガイドされるヌクレアーゼ(例として、Ｃａｓ９の活性若しくは不活性なＤＮＡ切断ドメイン及び/又はＣａｓ９のｇＲＮＡ結合ドメインを含むタンパク質)を指す。「Ｃａｓ９ドメイン」は、本明細書に使用されるとき、Ｃａｓ９の活性若しくは不活性な切断ドメイン及び/又はＣａｓ９のｇＲＮＡ結合ドメインを含むタンパク質フラグメントである。「Ｃａｓ９タン

パク質」は、全長Cas9タンパク質である。Cas9ヌクレアーゼはまた、ときにcasn1ヌクレアーゼ又はCRISPR(クラスター化して規則的な配置の短い回文配列反復(Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeat))関連ヌクレアーゼとしても言及される。CRISPRは、可動遺伝因子(ウイルス、転移因子、及び接合性プラスミド)に対して保護を提供する適応免疫系である。CRISPRクラスターは、スペーサ、先行する可動因子に相補的な配列、及び標的化侵入核酸を含有する。CRISPRクラスターは転写され、プロセスを受けて(processed)CRISPR RNA(crRNA)になる。II型CRISPR系において、pre-crRNAの正しいプロセシングは、transでコードされた低分子(small)RNA(tracrRNA)、内因性リボヌクレアーゼ3(rnc)、及びCas9ドメインを要求する。tracrRNAは、pre-crRNAの、リボヌクレアーゼ3に補助された(-aided)プロセシングのためのガイドとして働く。続いて、Cas9/crRNA/tracrRNAは、スペーサに相補的な線状又は環状のdsDNA標的をエンドヌクレアーゼ的に切断する。crRNAに相補的ではない標的鎖は、最初にエンドヌクレアーゼ的に切られ、次いで3'-5'エキソヌクレアーゼ的に切り取られる。本来、DNAの結合及び切断は、典型的には、タンパク質及び両RNAを要求する。しかしながら、crRNA及びtracrRNA両方の側面を単一のRNA種に組み込むようにして、シングルガイドRNA(「sgRNA」又は単純に「gNRA」)が操作され得る。例として、Jinek M.,Chylinski K.,Fonfara I.,Hauer M.,Doudna J.A.,Charpentier E.Science 337:816-821(2012)を参照(この内容全体は参照により本明細書に組み込まれる)。Cas9は、CRISPR反復配列(PAM又はプロトスペーサ隣接モチーフ)中の短いモチーフを認識することで、自己・対・非自己を区別するのに役立つ。Cas9ヌクレアーゼ配列及び構造は当業者に周知である(例として、「Complete genome sequence of an M1 strain of Streptococcus pyogenes.」Ferretti et al.,J.J.,McShan W.M.,Ajdic D.J.,Savic D.J.,Savic G.,Lyon K.,Primeaux C.,Sezate S.,Suvorov A.N.,Kenton S.,Lai H.S.,Lin S.P.,Qian Y.,Jia H.G.,Najar F.Z.,Ren Q.,Zhu H.,Song L.,White J.,Yuan X.,Clifton S.W.,Roe B.A.,McLaughlin R.E.,Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.98:4658-4663(2001);「CRISPR RNA maturation by trans-encoded small RNA and host factor RNase III.」Deltcheva E.,Chylinski K.,Sharma C.M.,Gonzales K.,Chao Y.,Pirzada Z.A.,Eckert M.R.,Vogel J.,Charpentier E.,Nature 471:602-607(2011);及び「A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity.」Jinek M.,Chylinski K.,Fonfara I.,Hauer M.,Doudna J.A.,Charpentier E.Science 337:816-821(2012)を参照(これら各々の内容全体は参照により本明細書に組み込まれる))。Cas9オルソログは、これらに限定されないが、S.pyogenes及びS.thermophilusを包含する様々な種において記載されている。追加の好適なCas9ヌクレアーゼ及び配列は、本開示に基づき当業者に明らかであろう。またかかるCas9ヌクレアーゼ及び配列は、Chylinski,Rhun,and Charpentier,「The tracrRNA and Cas9 families of type II CRISPR-Cas immunity systems」(2013)RNA Biology 10:5,726-737(この内容全体は参照により本明細書に組み込まれる)に開示された生物及び遺伝子座からのCas9配列を包含する。いくつかの態様において、Cas9ヌクレアーゼは、DNA切断ドメインを部分的に損なうか又は不活性化させる1以上の突然変異を含む。

【０１７３】

ヌクレアーゼが不活性化されたCas9ドメインは、互換的に「dCas9」タンパク質(ヌクレアーゼが「不活性型」のCas9を表す)と呼ばれてもよい。不活性なDNA切断ドメインを有するCas9ドメイン(又はそのフラグメント)を生成するための方法は知られている(例として、Jinek et al.,Science.337:816-821(2012);Qi et al.,「Repurposing CRISPR as an RNA-Guided Platform for Sequence-Specific Control of Gene Expression」(2013)Cell.28;152(5):1173-83を参照(これら各々の内容全体は参照により本明細書に組み込まれる))。例えば、Cas9のDNA切断ドメインは、2つのサブドメイン、HNHヌクレアーゼサブドメイン及びRuvC1サブドメインを包含することが知られている。HNHサブドメインはgRNAに相補的な鎖を切断するのに対し、RuvC1サ

ブドメインは非相補鎖を切断する。これらのサブドメイン内の突然変異は、Cas9のヌクレアーゼ活性をサイレンシングさせ(silence)得る。例えば、突然変異D10A及びH840Aは、S.pyogenes Cas9のヌクレアーゼ活性を完全に不活性化する(Jinek et al.,Science.337:816-821(2012);Qi et al.,Cell.28;152(5):1173-83(2013))。いくつかの態様において、Cas9のフラグメントを含むタンパク質が提供される。例えば、いくつかの態様において、タンパク質は、2つのCas9ドメイン:(1)Cas9のgRNA結合ドメイン;又は(2)Cas9のDNA切断ドメインのうち一方を含む。いくつかの態様において、Cas9を含むタンパク質又はそのフラグメントは、「Cas9バリアント」と呼ばれる。Cas9バリアントは、Cas9又はそのフラグメントとの相同性を共有する。例えば、Cas9バリアントは、野生型Cas9(例として、配列番号2のSpCas9)と、少なくとも約70%同一、少なくとも約80%同一、少なくとも約90%同一、少なくとも約95%同一、少なくとも約96%同一、少なくとも約97%同一、少なくとも約98%同一、少なくとも約99%同一、少なくとも約99.5%同一、少なくとも約99.8%同一、又は少なくとも約99.9%同一である。いくつかの態様において、Cas9バリアントは、野生型Cas9(例として、配列番号2のSpCas9)と比較して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、21、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、又はそれ以上のアミノ酸変化を有していてもよい。いくつかの態様において、Cas9バリアントは、そのフラグメントが、野生型Cas9(例として、配列番号2のSpCas9)の対応するフラグメントと、少なくとも約70%同一、少なくとも約80%同一、少なくとも約90%同一、少なくとも約95%同一、少なくとも約96%同一、少なくとも約97%同一、少なくとも約98%同一、少なくとも約99%同一、少なくとも約99.5%同一、又は少なくとも約99.9%同一となるように、配列番号2 Cas9のフラグメント(例として、gRNA結合ドメイン又はDNA切断ドメイン)を含む。いくつかの態様において、フラグメントは、対応する野生型Cas9(例として、配列番号2のSpCas9)のアミノ酸の長さの、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%同一の、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は少なくとも99.5%である。

【０１７４】

循環置換体

本明細書に使用されるとき、用語「循環置換体(circular permutant)」は、タンパク質のアミノ酸配列中に現れるアミノ酸の順序の変化を伴うタンパク質の構造上の立体配置における変化である循環置換(circular permutation)を含むタンパク質又はポリペプチド(例として、Cas9)を指す。換言すれば、循環置換体は、野生型対応物と比較してN末端及びC末端が変更されたタンパク質であり、例として、野生型タンパク質のC末端半分が新しいN末端半分になっている。循環置換(又はCP)は本質的に、そのN末端及びC末端が接続され、しばしばペプチドリンカーをもつ、タンパク質1次配列の形態上の再配置であるが、同時にその配列を異なる位置にて分裂させることで、隣接していた新しいN末端及びC末端を作成する。その結果は、接続が異なるが、しばしば同じか全体的には同様の3次元の(3D)形状を有し得るタンパク質構造であって、おそらく、改善又は変更された特徴(タンパク分解への低減された感受性、改善された触媒活性、変更された基質結合若しくはリガンド結合、及び/又は改善された熱安定性を包含する)を包含する。循環置換タンパク質は天然に存在し得る(例として、コンカナバリンA及びレクチン)。加えて、循環置換は、翻訳後修飾の結果として生じ得るか、又は組換え技法を使用して操作されてもよい。

【０１７５】

循環置換されたCas9

用語「循環置換されたCas9」は、循環置換体として生じるものであり、これによって

そのN末端及びC末端が局所的に再配置された、いずれのCas9タンパク質又はそのバリアントも指す。循環置換されたかかるCas9タンパク質(「CP-Cas9」)、又はそれらのバリアントは、ガイドRNA(gRNA)と複合体化されたときのDNAへの結合能を保持している。Oakes et al.,「Protein Engineering of Cas9 for enhanced function,」Methods Enzymol,2014,546:491-511及びOakes et al.,「CRISPR-Cas9 Circular Permutants as Programmable Scaffolds for Genome Modification,」Cell,January 10,2019,176:254-267を参照(これらの各々は参照により本明細書に組み込まれる)。本開示は、これまでに知られているいずれのCP-Cas9も企図するか、又は新しいCP-Cas9を、その結果得られた循環置換タンパク質がガイドRNA(gRNA)と複合体化されたときのDNAへの結合能を保持している限り、使用する。例示のCP-Cas9タンパク質は、配列番号54～63である。

【０１７６】

CRISPR

CRISPRは、原核生物に侵入したウイルスによる先行する感染のスニペットを表す細菌及び古細菌におけるDNA配列(すなわちCRISPRクラスター)のファミリーである。DNAのスニペットは、類似のウイルスによる続く攻撃からのDNAを検出及び破壊するために原核細胞によって用いられ、CRISPR関連タンパク質(Cas9及びそのホモログを包含する)及びCRISPR関連RNAのアレイと併せて、有効に原核生物免疫防御システムを成す。天然では、CRISPRクラスターはCRISPR RNA(crRNA)へと転写及びプロセシングされる。ある種のタイプのCRISPRシステム(例として、II型CRISPRシステム)では、プレcrRNAの正しいプロセシングは、transでコードされた低分子RNA(tracrRNA)、内因性リボヌクレアーゼ3(rnc)、及びCas9タンパク質を要求する。tracrRNAは、pre-crRNAの、リボヌクレアーゼ3に補助された(-aided)プロセシングのためのガイドとして働く。続いてCas9/crRNA/tracrRNAはRNAに対して相補的な直線状又は環状dsDNA標的をエンド的に切断する。具体的には、crRNAに対して相補的でない標的鎖が第1にエンド的にカットされ、次いで3'-5'エキソ的にトリミングされる。本来、DNAの結合及び切断は、典型的には、タンパク質及び両RNAを要求する。しかしながら、シングルガイドRNA(「sgRNA」又は単純に「gNRA」)が、crRNA及びtracrRNA両方の側面を単一のRNA種のガイドRNAに組み込むようにして操作され得る。例として、Jinek M.,Chylinski K.,Fonfara I.,Hauer M.,Doudna J.A.,Charpentier E.Science 337:816-821(2012)を参照。これの内容全体は参照によってここに組み込まれる。Cas9は、CRISPR反復配列(PAM又はプロトスペーサ隣接モチーフ)中の短いモチーフを認識することで、自己・対・非自己を区別するのに役立つ。CRISPR生物学並びにCas9ヌクレアーゼ配列及び構造は当業者には周知である(例として、「Complete genome sequence of an M1 strain of Streptococcus pyogenes.」Ferretti et al.,J.J.,McShan W.M.,Ajdic D.J.,Savic D.J.,Savic G.,Lyon K.,Primeaux C.,Sezate S.,Suvorov A.N.,Kenton S.,Lai H.S.,Lin S.P.,Qian Y.,Jia H.G.,Najar F.Z.,Ren Q.,Zhu H.,Song L.,White J.,Yuan X.,Clifton S.W.,Roe B.A.,McLaughlin R.E.,Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.98:4658-4663(2001);「CRISPR RNA maturation by trans-encoded small RNA and host factor RNase III.」Deltcheva E.,Chylinski K.,Sharma C.M.,Gonzales K.,Chao Y.,Pirzada Z.A.,Eckert M.R.,Vogel J.,Charpentier E.,Nature 471:602-607(2011);及び「A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity.」Jinek M.,Chylinski K.,Fonfara I.,Hauer M.,Doudna J.A.,Charpentier E.Science 337:816-821(2012)を参照。これらの夫々の内容全体は参照によって本明細書に組み込まれる)。Cas9オルソログは、これらに限定されないが、S.pyogenes及びS.thermophilusを包含する様々な種において記載されている。追加の好適なCas9ヌクレアーゼ及び配列は、本開示に基づき当業者に明らかであろう。またかかるCas9ヌクレアーゼ及び配列は、Chylinski,Rhun,and Charpentier,「The tracrRNA and Cas9 families of type II CRISPR-Cas immunity systems」(2013)RNA Biology 10:5,726-737(

この内容全体は参照により本明細書に組み込まれる)に開示された生物及び遺伝子座からのCas9配列を包含する。

【０１７７】

ある種のタイプのCRISPRシステム(例として、II型CRISPRシステム)では、プレcrRNAの正しいプロセシングは、transでコードされた低分子RNA(tracrRNA)、内因性リボヌクレアーゼ3(rnc)、及びCas9タンパク質を要求する。tracrRNAは、pre-crRNAの、リボヌクレアーゼ3に補助された(-aided)プロセシングのためのガイドとして働く。続いてCas9/crRNA/tracrRNAはRNAに対して相補的な直線状又は環状核酸標的をエンド的に切断する。具体的には、crRNAに対して相補的でない標的鎖が第1にエンド的にカットされ、次いで3'-5'エキソ的にトリミングされる。本来、DNAの結合及び切断は、典型的には、タンパク質及び両RNAを要求する。しかしながら、シングルガイドRNA(「sgRNA」又は単純に「gRNA」)が、crRNA及びtracrRNA両方の態様を単一のRNA種のガイドRNAに組み込むようにして操作され得る。

【０１７８】

一般的に、「CRISPRシステム」は、集合的に、CRISPR関連(「Cas」)遺伝子の発現を伴うか、又はそれの活性を導く転写物及び他のエレメントを指し、Cas遺伝子、tracr(トランス活性化CRISPR)配列(例として、tracrRNA又は活性な部分的なtracrRNA)、tracr mate配列(内因性CRISPRシステムという文脈において、「ダイレクト反復」及びtracrRNAによってプロセシングされる部分的なダイレクト反復を包摂する)、ガイド配列(内因性CRISPRシステムという文脈において「スペーサ」ともまた呼ばれる)、又はCRISPR遺伝子座からの他の配列及び転写物をコードする配列を包含する。システムのtracrRNAはガイドRNA上に存在するtracr mate配列に対して(完全に又は部分的に)相補的である。

【０１７９】

DNA合成鋳型

本明細書に使用されるとき、用語「DNA合成鋳型」は、プライム編集因子のポリメラーゼによって鋳型鎖(所望の編集を含有しており、次いでプライム編集の機序を通して、対応する内因性DNAの鎖を標的部位にて置き換える、3'単鎖DNAフラップをコードする)として利用される、PEgRNAの伸長アームの領域又は部分を指す。伸長アームは、DNA合成鋳型を包含しており、DNA又はRNAから構成されていてもよい。RNAのケースにおいて、プライム編集因子のポリメラーゼは、RNA依存性DNAポリメラーゼ(例として、逆転写酵素)であり得る。DNAのケースにおいて、プライム編集因子のポリメラーゼは、DNA依存性DNAポリメラーゼであり得る。様々な態様において、DNA合成鋳型は、「編集鋳型」及び「相同アーム」、並びに任意の5'端修飾領域e2の全部又は一部を含んでもよい。つまり、e2領域の性質に応じて(例として、これが、ヘアピン、トゥーループ、又はステム/ループの2次構造を包含するかどうかにかかわらず)、ポリメラーゼは、e2領域を何もコードしていなくても、又はその一部若しくは全部をコードしていてもよい。別の言い方をすれば、3'伸長アームのケースにおいて、DNA合成鋳型は、ポリメラーゼ(例として、逆転写酵素)によるDNAの単鎖の合成のための鋳型として動作してもよい、プライマー結合部位(PBS)の5'端からgRNAコアの3'端までに及ぶ伸長アームの部分を包含し得る。5'伸長アームのケースにおいて、DNA合成鋳型は、PEgRNA分子の5'端から編集鋳型の3'端までに及ぶ伸長アームの部分を包含し得る。いくつかの態様では、DNA合成鋳型は、3'伸長アーム又は5'伸長アームのいずれかを有するPEgRNAのプライマー結合部位(PBS)を排除する。本明細書に記載のある態様は、編集鋳型及び相同アーム、すなわち、DNA合成の最中に鋳型として実際に使用されるPEgRNA伸長アームの配列を包含する「RT鋳型」を指す。「RT鋳型」という用語は、「DNA合成鋳型」という用語と同等である。ある特定の態様において、RT鋳型は、逆転写のための鋳型ポリヌクレオチドを、例として、逆転写酵素であるポリメラーゼを有するプライム編集因子を使用するプライム編集システム、複合体又は方法において指すために使用されてもよい。いくつかの態様では、DNA合成鋳型は、例として、RNA依存性DNAポリメラーゼ又はDNA依存性DNAポ

リメラーゼであるポリメラーゼを有するプライム編集因子を使用するプライム編集システム、複合体又は方法における、DNA重合、例としてRNA依存性DNA重合又はDNA依存性DNA重合のための鋳型ポリヌクレオチドを指すために使用されてもよい。

【０１８０】

いくつかの態様では、DNA合成鋳型は、PBSの5'であり、PAM鎖に対する相補性領域(すなわち、非標的鎖又は編集鎖)を含み、二本鎖標的DNAの内因性配列と比較して1つ以上のヌクレオチド編集を含む、PEgRNAの一本鎖部分である。いくつかの態様において、DNA合成鋳型は、意図されたヌクレオチド編集位置における1つ以上の非相補的ヌクレオチドを除いて、ニック部位の下流にある非標的鎖上の配列に相補的又は実質的に相補的である。いくつかの態様において、DNA合成鋳型は、意図されたヌクレオチド編集位置における1つ以上の非相補的ヌクレオチドを除いて、ニック部位のすぐ下流(すなわち、直接下流に)にある非標的鎖上の配列に相補的又は実質的に相補的である。いくつかの態様において、意図されたヌクレオチド編集位置における非相補的ヌクレオチドの1つ以上は、ニック部位のすぐ下流にある。いくつかの態様では、DNA合成鋳型は、二本鎖標的DNA配列に対して1つ以上のヌクレオチド編集を含む。いくつかの態様では、DNA合成鋳型は、二本鎖標的DNA配列の非標的鎖に対して1つ以上のヌクレオチド編集を含む。本明細書に記載の各PEgRNAについて、ニック部位は、PEgRNAのgRNAコアが会合する特定のnapDNAbpに特徴的であり、napDNAbpの認識及び機能に必要な特定のPAMに特徴的である。例えば、SpCas9と会合するgRNAコアを含むPEgRNAの場合、3塩基(PAM配列の1位に対して「-3」位置)と4塩基(PAM配列の1位に対して「-4」位置)との間のホスホジエステル結合におけるニック部位。いくつかの態様において、DNA合成鋳型及びプライマー結合部位は、互いに直接隣接している。「ヌクレオチド編集」、「ヌクレオチド変化」、「所望のヌクレオチド変化」、及び「所望のヌクレオチド編集」という用語は、特定のヌクレオチド編集、例として、標的DNA配列に組み込まれるべきPEgRNAのDNA合成鋳型の特定の位置における1つ以上のヌクレオチドの特定の欠失、1つ以上のヌクレオチドの特定の挿入、1つ以上のヌクレオチドの特定の置換(又は複数の置換)、又はそれらの組み合わせを指すために互換的に使用される。いくつかの態様では、DNA合成鋳型は、二本鎖標的DNA配列に対して2つ以上のヌクレオチド編集を含む。そのような態様では、各ヌクレオチド編集は、DNA合成鋳型内の特定の位置における特定のヌクレオチド編集であり、各ヌクレオチド編集は、DNA合成鋳型内の他のヌクレオチド編集のいずれかと比較して異なる特定の位置にあり、各ヌクレオチド編集は、1つ以上のヌクレオチドの特定の欠失、1つ以上のヌクレオチドの特定の挿入、1つ以上のヌクレオチドの特定の置換(又は複数の置換)、又はそれらの組み合わせから独立して選択される。ヌクレオチド編集は、標的遺伝子の標的鎖上の配列と比較したDNA合成鋳型上の編集を指してもよく、又はヌクレオチド編集は、非標的鎖上の内因性標的DNA配列を置換する新たに合成された一本鎖DNA上のDNA合成鋳型によってコードされる編集を指してもよい。

【０１８１】

ドミナントネガティブバリアント

用語「ドミナントネガティブバリアント」及び「ドミナントネガティブ変異体」は、野生型遺伝子産物に対して拮抗的に作用する(すなわち、その活性を阻害する)遺伝子産物をもたらす変異を含む遺伝子又は遺伝子産物(例として、タンパク質)を指す。ドミナントネガティブ変異は、一般に、分子機能の変化をもたらす(しばしば不活性である)。例えば、本開示は、野生型MMRタンパク質(例として、本明細書中に記載のドミナントネガティブMLH1タンパク質)の活性を阻害するMMRタンパク質のドミナントネガティブバリアントを提供する。

【０１８２】

編集鋳型

用語「編集鋳型」は、ポリメラーゼ、例として、DNA依存性DNAポリメラーゼ、RNA依存性DNAポリメラーゼ(例として、逆転写酵素)によって合成される一本鎖3'DNAフラップ上に所望の編集をコードする伸長アームの部分を指す。本明細書に記載のある態様は

、編集鋳型と相同アームとの両方一緒、すなわち、DNA合成の最中に鋳型として実際に使用されるPEgRNA伸長アームの配列を指す「RT鋳型」を指す。用語「RT編集鋳型」はまた、用語「DNA合成鋳型」とも等価であるが、ここでRT編集鋳型は、逆転写酵素であるポリメラーゼを有するプライム編集因子の使用を反映し、DNA合成鋳型は、いずれのポリメラーゼも有するプライム編集因子の使用をより広く反映する。

【０１８３】

伸長アーム

用語「伸長アーム」は、プライマー結合部位及びポリメラーゼ(例として、逆転写酵素)のためのDNA合成鋳型(例として、編集鋳型及び相同アーム)を含むPEgRNAのヌクレオチド配列構成要素を指す。いくつかの態様、伸長アームは、ガイドRNAの3'端にて位置付けされる。他の態様、伸長アームは、ガイドRNAの5'端にて位置付けされる。いくつかの態様において、伸長アームは、DNA合成鋳型及びプライマー結合部位を含む。いくつかの態様では、伸長アームは、5'から3'方向に以下の構成要素:DNA合成鋳型及びプライマー結合部位を含む。いくつかの態様において、伸長アームはまた、相同アームも包含する。様々な態様において、伸長アームは、5'→3'方向に以下の構成要素:相同アーム、編集鋳型、及びプライマー結合部位を含む。様々な態様において、伸長アームは、5'→3'方向に以下の構成要素:相同アーム、編集鋳型、及びプライマー結合部位を含む。逆転写酵素の重合活性が5'→3'方向であるから、相同アーム、編集鋳型、及びプライマー結合部位の好ましい配置は、逆転写酵素が、アニールされたプライマー配列によって一旦プライムされると、編集鋳型を相補的な鋳型鎖として使用して単鎖DNAを重合するように、5'→3'方向にある。

【０１８４】

伸長アームはまた、一般に2つの領域:例えば、プライマー結合部位(PBS)及びDNA合成鋳型を含むものとしても記載されていてもよい。プライマー結合部位は、プライム編集因子複合体によってニックが入れられるようになり、これによってニックが入った内因性の鎖上に3'端が晒されたとき、標的部位の内因性DNA鎖から形成されるプライマー配列へ結合する。本明細書に説明される通り、プライマー配列の、PEgRNAの伸長アーム上のプライマー結合部位への結合は、晒された3'端(すなわち、プライマー配列の3')をもつ二重鎖領域を作り出し、これは次いで、晒された3'端からDNA合成鋳型の長さに沿ってDNAの単鎖を重合し始めるポリメラーゼのための基質を提供する。単鎖DNA産物の配列は、DNA合成鋳型の相補体である。重合は、重合が終止するまでDNA合成鋳型(又は伸長アーム)の5'へ続く。よって、DNA合成鋳型は、プライム編集因子複合体のポリメラーゼによって単鎖DNA産物(すなわち、所望の遺伝子編集情報を含有する3'単鎖DNAフラップ)中へコードされる伸長アームの部分を表し、単鎖DNA産物は、PEに誘導されたニック部位のすぐ下流にある標的部位の対応する内因性DNA鎖に置き換える。理論に束縛されるものではないが、DNA合成鋳型の重合は、終止という事象まで、伸長アームの5'端へ続く。重合は、これらに限定されないが、(a)PEgRNAの5'端に達すること(例として、5'伸長アームのケースにおいて、DNAポリメラーゼが単に鋳型を使い果たす)、(b)通り抜けられないRNA2次構造(例として、ヘアピン若しくはステム/ループ)に達すること、あるいは(c)複製終止シグナル、例として、ポリメラーゼを遮断若しくは阻害する特定のヌクレオチド配列、又はスーパーコイル状のDNA若しくはRNA等の核酸形態上のシグナルに達すること、を包含する様々な形で終止してもよい。

【０１８５】

融合タンパク質

用語「融合タンパク質」は、本明細書に使用されるとき、少なくとも2つの異なるタンパク質からタンパク質ドメインを含むハイブリッドポリペプチドを指す。あるタンパク質は、融合タンパク質のアミノ末端(N末端)部分にて、又はカルボキシ末端(C末端)タンパク質にて位置付けられ、よって「アミノ末端の融合タンパク質」又は「カルボキシ末端の融合タンパク質」の夫々を形成してもよい。タンパク質は、異なるドメイン、例えば、核酸結合ドメイン(例として、タンパク質を標的部位への結合へ向かわせる、Cas9のgRNA

結合ドメイン)と、核酸編集タンパク質の核酸切断ドメイン又は触媒ドメインとを含んでいてもよい。別の例は、逆転写酵素と融合したCas9又はその等価物を包含する。本明細書に提供されるタンパク質のいずれも、当該技術分野において知られているいずれの方法によって産生されてもよい。例えば、本明細書に提供されるタンパク質は、ペプチドリンカーを含む融合タンパク質に特に適した、組換えタンパク質の発現及び精製を介して産生されてもよい。組換えタンパク質の発現及び精製のための方法は周知であり、Green and Sambrook,Molecular Cloning:A Laboratory Manual(4th ed.,Cold Spring Harbor Laboratory Press,Cold Spring Harbor,N.Y.(2012)(これらの内容全体は参照により本明細書に組み込まれる))によって記載されるものを包含する。

【０１８６】

ガイドRNA(「gRNA」)

本明細書に使用されるとき、用語「ガイドRNA」は、大部分が一般的にCRISPR-Cas9のCasタンパク質に関連し、Cas9に結び付いてCas9タンパク質をDNA分子中の特定の配列(ガイドRNAのプロトスペーサ配列との相補性を包含する)へ向かわせる特定のタイプのガイド核酸である。しかしながら、この用語はまた、天然に存在するか若しくは天然には存在しない(例として、操作又は組換え)かにかかわらず、Cas9等価物、ホモログ、オルソログ、又はパラログに結び付き、またCas9等価物を特定の標的ヌクレオチド配列へ局在化するよう別にプログラムする、等価なガイド核酸分子も受け入れる。Cas9等価物は、Cpf1(V型CRISPR-Cas系)、C2c1(V型CRISPR-Cas系)、C2c2(VI型CRISPR-Cas系)及びC2c3(V型CRISPR-Cas系)を包含する、いずれのタイプのCRISPR系(例として、II型、V型、VI型)からの他のnapDNAbpも包含していてもよい。更なるCas等価物は、Makarova et al.,「C2c2 is a single-component programmable RNA-guided RNA-targeting CRISPR effector,」Science 2016;353(6299)(この内容は参照により本明細書に組み込まれる)に記載されている。ガイドRNAの例示の配列及び構造は本明細書に提供されている。加えて、適切なガイドRNA配列をデザインするための方法も、本明細書に提供されている。本明細書で使用される場合、「ガイドRNA」は、「プライム編集ガイドRNA」(又は「PEgRNA」)と呼ばれるガイドRNAの修飾形態と対照的に、「伝統的なガイドRNA」とも呼ばれてもよい。

【０１８７】

ガイドRNA又はPEgRNAは、これらに限定されないが、以下を包含する様々な構造要素を含んでいてもよい:

【０１８８】

スペーサ配列-標的DNA中のプロトスペーサへ結合するガイドRNA又はPEgRNA(長さが約20ntを有する)中の配列。

【０１８９】

gRNAコア(又はgRNA骨格若しくはバックボーン配列)-は、Cas9結合を担うgRNA内の配列を指し、これは、Cas9を標的DNAへガイドするのに使用される20bpのスペーサ/標的化配列を包含していない。いくつかの態様では、gRNAコア又は足場は、天然に存在するCRISPR-CasガイドRNA足場、例えばCas9ガイドRNA足場と比較して1つ以上のヌクレオチド変化を含む配列を含む。いくつかの態様では、gRNAコアの配列は、標的部位での標的核酸の内因性配列に対して最小の配列相同性を含むか又は配列相同性を含まないように設計され、それによって意図しない編集を減少させる。例えば、いくつかの態様において、意図しない編集を減らすために、Cas9 gRNAコアの第2のステムループ内の1つ以上の塩基対が「フリップ」されてもよい(例として、図49Aに例示されるようなG-U塩基対及びU-A塩基対)。いくつかの態様において、gRNAコアは、1つ以上のヌクレオチド編集の位置の上流又は下流の5、10、15、20、25、30、35、40、45又は50ヌクレオチドに隣接する二本鎖標的DNAの配列に対して1%、5%、10%、15%、20%、25%又は30%以下の配列相同性を含む。

【０１９０】

伸長アーム-PEgRNAの3'端又は5'端の一本鎖伸長、これは、プライマー結合部位とポ

リメラーゼ(例として、逆転写酵素)によって目当ての遺伝子変化を含有する一本鎖DNAフラップをコードするDNA合成鋳型配列とを含み、これが、次いで、対応する内因性の鎖を置き換えることによって内因性DNA上に組み込み、それによって所望の遺伝子変化をインストールする。

【０１９１】

転写ターミネータ-ガイドRNA又はPEgRNAは分子の3'に転写終結配列を含んでもよい。いくつかの態様では、PEgRNAは、DNA合成鋳型とgRNAコアとの間に転写終結配列を含む。

【０１９２】

相同性

本明細書で使用される「相同」、「相同性」又は「パーセント相同性」という用語は、アミノ酸又はポリヌクレオチド配列と対応する参照配列との間の配列同一性の程度を指す。「相同性」は、ポリマー配列、例として、類似するポリペプチド又はDNA配列を指し得る。相同性は、例えば、少なくとも約50％、55％、60％、65％、70％、75％、80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％又は100％の同一性を有する核酸配列を意味し得る。他の態様では、核酸配列の「相同配列」は、参照核酸配列に対して93％、95％、又は98％の配列同一性を示してもよい。例えば、「ゲノム領域と相同性の領域」は、ゲノム内の所与のゲノム領域と同様の配列を有するDNAの領域であり得る。相同性の領域は、ゲノム領域へのスペーサ又はプロトスペーサ配列の結合を促進するのに十分な任意の長さであり得る。例えば、相同性領域は、相同性領域が対応するゲノム領域との結合を受けるのに十分な相同性を有するように、少なくとも5、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、1100、1200、1300、1400、1500、1600、1700、1800、1900、2000、2100、2200、2300、2400、2500、2600、2700、2800、2900、3000、3100、又はそれを超える長さの塩基を含み得る。

【０１９３】

配列相同性又は配列同一性のパーセンテージが指定される場合、2つの核酸配列又は2つのポリペプチド配列の文脈において、相同性又は配列同一性のパーセンテージは、一般に、最大の対応のために比較及びアラインメントされたときのそれらの長さの一部にわたる2つ以上の配列のアラインメントを指す。比較される配列中の位置が同じ塩基又はアミノ酸によって占められ得る場合、分子はその位置で相同であり得る。別段の記載がない限り、配列相同性又は配列同一性は、核酸、ポリペプチド又はその一部の特定の長さにわたって評価される。いくつかの態様において、相同性又は同一性は、その長さの機能的部分又は特定の部分にわたって評価される。

【０１９４】

配列相同性を評価するための配列のアラインメントは、Altschul et al,J.Mol.Biol.215:403-410,1990に記載されているBasic Local Alignment Search Tool(BLAST)アルゴリズム等の当技術分野で公知のアルゴリズムによって行われ得る。BLAST分析を行うための公的に利用可能なインターネットインターフェースは、国立生物工学情報センター(National Center for Biotechnology Information)からアクセス可能である。更なる既知のアルゴリズムは、Smith&Waterman,「Comparison of Biosequences」,Adv.Appl.Math.2:482,1981;Needleman&Wunsch,「A general method applicable to the search for similarities in the amino acid sequence of two proteins」J.Mol.Biol.48:443,1970;Pearson&Lipman 「Improved tools for biological sequence comparison」,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 85:2444,1988;又は、これら又は類似のアルゴリズムの自動化された実施によるものを包含する。グローバルアライメントプログラムが使用されて、ほぼ等しいサイズの同様のシーケンスをアライメントしてもよい。グローバルアライメントプログラムの例は、EMBOSS

パッケージ(Rice P et al.,Trends Genet.,2000;16:276-277)の一部であるNEEDLE(www.ebi.ac.uk/Tools/psa/emboss_needle/で入手可能)、及びFASTAパッケージ(Pearson W and Lipman D,1988,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,85:2444-2448)の一部であるGGSEARCHプログラムfasta.bioch.virginia.edu/fasta_www2/を包含する。これらのプログラムは両方とも、Needleman-Wunschアルゴリズムに基づいており、これは、それらの全長に沿った2つの配列の最適なアラインメント(ギャップを包含する)を見つけるために使用される。配列分析の詳細な議論は、Unit 19.3 of Ausubel et al(「Current Protocols in Molecular Biology」John Wiley&Sons Inc,1994-1998,Chapter 15,1998)にも見出され得る。

【０１９５】

当業者は、アミノ酸(又はヌクレオチド)位置が、アラインメントに基づいて相同配列において決定されてもよいことを理解する。例えば、参照Cas9配列中の「H840」は、H839、又は参照Cas9配列にアラインメントされたときのCas9ホモログ中の別の対応する位置に対応してもよい。

【０１９６】

宿主細胞

本明細書で使用される「宿主細胞」という用語は、本明細書に記載のベクター、例としてMLH1バリアントをコードする核酸分子とCas9又はCas9同等物及び逆転写酵素を含む融合タンパク質とを含むベクターを宿主、複製及び発現し得る細胞を指す。

【０１９７】

阻害

本明細書で使用される場合、タンパク質及び酵素の文脈、例えばDNAミスマッチ修復経路を伴う酵素の文脈における「阻害する」、「阻害する」又は「阻害」という用語は、タンパク質又は酵素の活性の低下を指す。いくつかの態様において、この用語は、酵素活性のレベル、例として、DNAミスマッチ修復経路における1つ以上の酵素の活性のレベルが、例えば、酵素活性のベースラインレベルであってもよい初期レベルよりも統計学的に有意に低いレベルまで低下することを指す。いくつかの態様において、この用語は、酵素活性のレベル、例として、DNAミスマッチ修復経路における1つ以上の酵素の活性が、例えば、酵素活性のベースラインレベルであってもよい初期レベルの75％未満、50％未満、40％未満、30％未満、25％未満、20％未満、10％未満、9％未満、8％未満、7％未満、6％未満、5％未満、4％未満、3％未満、2％未満、1％未満、0.5％未満、0.1％未満、0.01％未満、0.001％未満、又は0.0001％未満であるレベルまで低下することを指す。

【０１９８】

リンカー

本明細書において用いられる用語「リンカー」は、2つの他の分子又は部分を連結するある分子を指す。リンカーは、2つの融合タンパク質を連結するリンカーのケースではアミノ酸配列であり得る。例えば、Cas9は、アミノ酸リンカー配列によって逆転写酵素に融合され得る。リンカーは、2つのヌクレオチド配列を一緒に連結するケースではヌクレオチド配列でもまたあり得る。例えば、本ケースでは、従来のガイドRNAは、スペーサ又はリンカーヌクレオチド配列を介して、RT鋳型配列とRTプライマー結合部位とを含んでもよいプライム編集ガイドRNAのRNA伸長に連結される。他の態様において、リンカーは有機分子、基、ポリマー、又は化学的部分である。いくつかの態様では、リンカーは、長さが5-100アミノ酸、例えば長さが5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、30～35、35～40、40～45、45～50、50～60、60～70、70～80、80～90、90～100、100～150、又は150～200アミノ酸である。より長い又はより短いリンカーもまた企図される。特定の態様では、リンカーは自己加水分解性リンカー(例として、本明細書中に更に記載されるような2A自己切断性ペプチド)である。2A自己切断ペプチド等の自己加水分解性リンカーは、タンパク質翻訳中にリボソームスキッピングを誘導すること

ができ、その結果、リボソームは2つの遺伝子又は遺伝子断片間でペプチド結合を形成することができない。

【０１９９】

ＭＬＨ１

「ＭＬＨ１」という用語は、ＤＮＡミスマッチ修復酵素であるＭＬＨ１(又はＭｕｔＬホモログ1)をコードする遺伝子を指す。この遺伝子によってコードされるタンパク質は、ミスマッチ修復エンドヌクレアーゼＰＭＳ２とヘテロ二量体化して、ＤＮＡミスマッチ修復系の一部であるＭｕｔＬアルファ(ＭｕｔＬα)を形成し得る。ＭＬＨ１は、ミスマッチ認識、鎖識別、及び鎖除去中にタンパク質-タンパク質相互作用を媒介する。ミスマッチ修復において、ヘテロ二量体ＭＳＨ２:ＭＳＨ６(ＭｕｔＳα)がミスマッチを形成し、これに結合する。次いで、ＭＬＨ１は、ＰＭＳ２(ＭｕｔＬα)とヘテロ二量体を形成し、ＭＳＨ２:ＭＳＨ６ヘテロ二量体に結合する。次いで、ＭｕｔＬαヘテロ二量体は、ミスマッチのニックが入った鎖5'及び3'を切り、続いてＥＸＯ１によってＭｕｔＬαが生成したニックからミスマッチを切除する。最後に、ＰＯＬδは切断された鎖を再合成し、続いてＬＩＧ１ライゲーションを行う。

【０２００】

ＭＬＨ１の例示的なアミノ酸配列は、ヒトアイソフォーム１、Ｐ４０６９２-１:＞ｓｐ｜Ｐ４０６９２｜ＭＬＨ１_ＨＵＭＡＮ ＤＮＡミスマッチ修復タンパク質Ｍｌｈ１ ＯＳ＝Ｈｏｍｏ ｓａｐｉｅｎｓ ＯＸ＝９６０６ ＧＮ＝ＭＬＨ１ ＰＥ＝１ ＳＶ＝１:

ＭＳＦＶＡＧＶＩＲＲＬＤＥＴＶＶＮＲＩＡＡＧＥＶＩＱＲＰＡＮＡＩＫＥＭＩＥＮＣＬＤＡＫＳＴＳＩＱＶＩＶＫＥＧＧＬＫＬＩＱＩＱＤＮＧＴＧＩＲＫＥＤＬＤＩＶＣＥＲＦＴＴＳＫＬＱＳＦＥＤＬＡＳＩＳＴＹＧＦＲＧＥＡＬＡＳＩＳＨＶＡＨＶＴＩＴＴＫＴＡＤＧＫＣＡＹＲＡＳＹＳＤＧＫＬＫＡＰＰＫＰＣＡＧＮＱＧＴＱＩＴＶＥＤＬＦＹＮＩＡＴＲＲＫＡＬＫＮＰＳＥＥＹＧＫＩＬＥＶＶＧＲＹＳＶＨＮＡＧＩＳＦＳＶＫＫＱＧＥＴＶＡＤＶＲＴＬＰＮＡＳＴＶＤＮＩＲＳＩＦＧＮＡＶＳＲＥＬＩＥＩＧＣＥＤＫＴＬＡＦＫＭＮＧＹＩＳＮＡＮＹＳＶＫＫＣＩＦＬＬＦＩＮＨＲＬＶＥＳＴＳＬＲＫＡＩＥＴＶＹＡＡＹＬＰＫＮＴＨＰＦＬＹＬＳＬＥＩＳＰＱＮＶＤＶＮＶＨＰＴＫＨＥＶＨＦＬＨＥＥＳＩＬＥＲＶＱＱＨＩＥＳＫＬＬＧＳＮＳＳＲＭＹＦＴＱＴＬＬＰＧＬＡＧＰＳＧＥＭＶＫＳＴＴＳＬＴＳＳＳＴＳＧＳＳＤＫＶＹＡＨＱＭＶＲＴＤＳＲＥＱＫＬＤＡＦＬＱＰＬＳＫＰＬＳＳＱＰＱＡＩＶＴＥＤＫＴＤＩＳＳＧＲＡＲＱＱＤＥＥＭＬＥＬＰＡＰＡＥＶＡＡＫＮＱＳＬＥＧＤＴＴＫＧＴＳＥＭＳＥＫＲＧＰＴＳＳＮＰＲＫＲＨＲＥＤＳＤＶＥＭＶＥＤＤＳＲＫＥＭＴＡＡＣＴＰＲＲＲＩＩＮＬＴＳＶＬＳＬＱＥＥＩＮＥＱＧＨＥＶＬＲＥＭＬＨＮＨＳＦＶＧＣＶＮＰＱＷＡＬＡＱＨＱＴＫＬＹＬＬＮＴＴＫＬＳＥＥＬＦＹＱＩＬＩＹＤＦＡＮＦＧＶＬＲＬＳＥＰＡＰＬＦＤＬＡＭＬＡＬＤＳＰＥＳＧＷＴＥＥＤＧＰＫＥＧＬＡＥＹＩＶＥＦＬＫＫＫＡＥＭＬＡＤＹＦＳＬＥＩＤＥＥＧＮＬＩＧＬＰＬＬＩＤＮＹＶＰＰＬＥＧＬＰＩＦＩＬＲＬＡＴＥＶＮＷＤＥＥＫＥＣＦＥＳＬＳＫＥＣＡＭＦＹＳＩＲＫＱＹＩＳＥＥＳＴＬＳＧＱＱＳＥＶＰＧＳＩＰＮＳＷＫＷＴＶＥＨＩＶＹＫＡＬＲＳＨＩＬＰＰＫＨＦＴＥＤＧＮＩＬＱＬＡＮＬＰＤＬＹＫＶＦＥＲＣ(配列番号２０４)、

又は配列番号２０４と少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、又は最大１００％(１００％を包含する)の配列同一性を有するアミノ酸配列である。

【０２０１】

ＭＬＨ１の別の例示的なアミノ酸配列は、ヒトアイソフォーム２、Ｐ４０６９２-２(アイソフォーム１のアミノ酸１～２４１が欠損している):ＤＮＡミスマッチ修復タンパク質Ｍｌｈ１ ＯＳ＝Ｈｏｍｏ ｓａｐｉｅｎｓ ＯＸ＝９６０６ ＧＮ＝ＭＬＨ１の＞ｓｐ｜Ｐ４０６９２-２｜ＭＬＨ１_ＨＵＭＡＮアイソフォーム２:

ＭＮＧＹＩＳＮＡＮＹＳＶＫＫＣＩＦＬＬＦＩＮＨＲＬＶＥＳＴＳＬＲＫＡＩＥＴＶＹＡＡＹＬＰＫＮＴＨＰＦＬＹＬＳＬＥＩＳＰＱＮＶＤＶＮＶＨＰＴＫＨＥＶＨＦＬＨＥＥＳＩＬＥＲＶＱＱＨＩＥＳＫＬＬＧＳＮＳＳＲＭＹＦＴＱＴＬＬＰＧＬＡＧＰＳＧＥＭＶＫＳＴＴＳＬＴＳＳＳＴＳＧＳＳＤＫＶＹＡＨＱＭＶＲＴＤＳＲＥＱＫＬＤＡＦＬＱＰＬＳＫＰＬＳＳＱＰＱＡＩＶＴＥＤＫＴＤＩＳＳＧＲＡＲＱＱＤＥＥＭＬＥＬＰＡＰＡＥＶＡＡＫＮＱＳＬＥＧＤＴＴＫＧＴＳＥＭＳＥＫＲＧＰＴＳＳＮＰＲＫＲＨＲＥＤＳＤＶＥＭＶＥＤＤＳＲＫＥＭＴＡＡＣＴＰＲＲＲＩＩＮＬＴＳＶＬＳＬＱＥＥＩＮＥＱＧＨＥＶＬＲＥＭＬＨＮＨＳＦＶＧＣＶＮＰＱＷＡＬＡＱＨＱＴＫＬＹＬＬＮＴＴＫＬＳＥＥＬＦＹＱＩＬＩＹＤＦＡＮＦＧＶＬＲＬＳＥＰＡＰＬＦＤＬＡＭＬＡＬＤＳＰＥＳＧＷＴＥＥＤＧＰＫＥＧＬＡＥＹＩＶＥＦＬＫＫＫＡＥＭＬＡＤＹＦＳＬＥＩＤＥＥＧＮＬＩＧＬＰＬＬＩＤＮＹＶＰＰＬＥＧＬＰＩＦＩＬＲＬＡＴＥＶＮＷＤＥＥＫＥＣＦＥＳＬＳＫＥＣＡＭＦＹＳＩＲＫＱＹＩＳＥＥＳＴＬＳＧＱＱＳＥＶＰＧＳＩＰＮＳＷＫＷＴＶＥＨＩＶＹＫＡＬＲＳＨＩＬＰＰＫＨＦＴＥＤＧＮＩＬＱＬＡＮＬＰＤＬＹＫＶＦＥＲＣ(配

列番号205)、
又は配列番号205と少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は最大100%(100%を包含する)の配列同一性を有するアミノ酸配列である。
【0202】
MLH1の別の例示的なアミノ酸配列は、ヒトアイソフォーム3、P40692-3(アミノ酸1～101(MSFVAGVIRR…ASISTYGFRG(配列番号206)はMAFで置き換えられる):DNAミスマッチ修復タンパク質Mlh1 OS＝Homo sapiens OX＝9606 GN＝MLH1の＞sp｜P40692-2｜MLH1_HUMANアイソフォーム2:
MAFEALASISHVAHVTITTKTADGKCAYRASYSDGKLKAPPKPCAGNQGTQITVEDLFYNIATRRKALKNPSEEYGKILEVVGRYSVHNAGISFSVKKQGETVADVRTLPNASTVDNIRSIFGNAVSRELIEIGCEDKTLAFKMNGYISNANYSVKKCIFLLFINHRLVESTSLRKAIETVYAAYLPKNTHPFLYLSLEISPQNVDVNVHPTKHEVHFLHEESILERVQQHIESKLLGSNSSRMYFTQTLLPGLAGPSGEMVKSTTSLTSSSTSGSSDKVYAHQMVRTDSREQKLDAFLQPLSKPLSSQPQAIVTEDKTDISSGRARQQDEEMLELPAPAEVAAKNQSLEGDTTKGTSEMSEKRGPTSSNPRKRHREDSDVEMVEDDSRKEMTAACTPRRRIINLTSVLSLQEEINEQGHEVLREMLHNHSFVGCVNPQWALAQHQTKLYLLNTTKLSEELFYQILIYDFANFGVLRLSEPAPLFDLAMLALDSPESGWTEEDGPKEGLAEYIVEFLKKKAEMLADYFSLEIDEEGNLIGLPLLIDNYVPPLEGLPIFILRLATEVNWDEEKECFESLSKECAMFYSIRKQYISEESTLSGQQSEVPGSIPNSWKWTVEHIVYKALRSHILPPKHFTEDGNILQLANLPDLYKVFERC(配列番号207)、
又は配列番号207と少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は最大100%(100%を包含する)の配列同一性を有するアミノ酸配列である。
【0203】
本開示は、配列番号204、208～213、215、216、218、222、又は223のいずれかと少なくとも70%、又は75%、又は80%、又は85%、又は90%、又は95%、又は99%又はそれ以上の配列同一性を有する任意のアミノ酸配列、又は任意のMLH1若しくはMLH1のバリアント(例として、本明細書中に記載のMLH1のドミナントネガティブ変異体)をコードする核酸分子を包含する、MLH1の任意の野生型又は天然に存在するバリアントを包含する、MLH1と相互作用するMLH1及び/又はMMR経路の構成要素を、MMR経路の野生型MLH1機能を阻害、遮断、又は他の様態で不活性化し、その結果、例としてプライム編集因子を用いたゲノム編集中に、MMR経路を阻害、遮断、又は他の様態で不活性化するために標的化することを企図している。
【0204】
いくつかの態様では、MMR経路の不活性化は、MLH1タンパク質の野生型機能を破壊、遮断、干渉、又はそうでなければ不活性化する阻害剤を伴う。いくつかの態様では、MMR経路の不活性化は、MLH1タンパク質の変異体、例えば標的細胞をMLH1変異体タンパク質と接触させること、又は標的細胞においてMLH1変異体タンパク質をコードするMLH1変異体核酸を発現させることを伴う。いくつかの態様では、MLH1変異体タンパク質は、MMR経路における野生型MLH1タンパク質の機能を妨害し、それによって不活性化する。いくつかの態様では、MLH1変異体はドミナントネガティブ変異体である。いくつかの態様では、MLH変異体タンパク質は、MLH1相互作用タンパク質、例えばMutSに結合することができる。
【0205】
理論に拘束されるものではないが、MLH1ドミナントネガティブ変異体は、MutSの結合を飽和させることによって機能し、それによってMutS-野生型MLH1結合を遮断し、MMR経路における野生型MLH1タンパク質の機能を妨害する。

【０２０６】

様々な態様では、ドミナントネガティブＭＬＨ１は、例えば、配列番号２２２に基づき、以下のアミノ酸配列を有するＭＬＨ１ Ｅ３４Ａ(Ｅ３４Ａ変異を示すために下線及び太字):

【化２】

MSFVAGVIRRLDETVVNRIAAGEVIQRPANAIKAMIENCLDAKSTSIQVIVKEGGLKLIQIQDNGTGIRKEDL
DIVCERFTTSKLQSFEDLASISTYGFRGEALASISHVAHVTITTKTADGKCAYRASYSDGKLKAPPKPCAGN
QGTQITVEDLFYNIATRRKALKNPSEEYGKILEVVGRYSVHNAGISFSVKKQGETVADVRTLPNASTVDNIR
SIFGNAVSRELIEIGCEDKTLAFKMNGYISNANYSVKKCIFLLFINHRLVESTSLRKAIETVYAAYLPKNTHPF
LYLSLEISPQNVDVNVHPTKHEVHFLHEESILERVQQHIESKLLGSNSSRMYFTQTLLPGLAGPSGEMVKST
TSLTSSSTSGSSDKVYAHQMVRTDSREQKLDAFLQPLSKPLSSQPQAIVTEDKTDISSGRARQQDEEMLELP
APAEVAAKNQSLEGDTTKGTSEMSEKRGPTSSNPRKRHREDSDVEMVEDDSRKEMTAACTPRRRIINLTSV
LSLQEEINEQGHEVLREMLHNHSFVGCVNPQWALAQHQTKLYLLNTTKLSEELFYQILIYDFANFGVLRLS
EPAPLFDLAMLALDSPESGWTEEDGPKEGLAEYIVEFLKKKAEMLADYFSLEIDEEGNLIGLPLLIDNYVPPL
EGLPIFILRLATEVNWDEEKECFESLSKECAMFYSIRKQYISEESTLSGQQSEVPGSIPNSWKWTVEHIVYKA
LRSHILPPKHFTEDGNILQLANLPDLYKVFERC

(配列番号２２２)、

又は配列番号２２２と少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、又は最大１００％(１００％を包含する)の配列同一性を有するアミノ酸配列を包含し得る。

【０２０７】

様々な他の態様では、ドミナントネガティブＭＬＨ１は、例えば、配列番号２０８に基づき、以下のアミノ酸配列を有するＭＬＨ１ Δ７５６(配列のＣ末端におけるΔ７５６突然変異を示すために下線及び太字):

【化３－１】

MSFVAGVIRRLDETVVNRIAAGEVIQRPANAIKEMIENCLDAKSTSIQVIVKEGGLKLIQIQDNGTGIRKEDL
DIVCERFTTSKLQSFEDLASISTYGFRGEALASISHVAHVTITTKTADGKCAYRASYSDGKLKAPPKPCAGN
QGTQITVEDLFYNIATRRKALKNPSEEYGKILEVVGRYSVHNAGISFSVKKQGETVADVRTLPNASTVDNIR
SIFGNAVSRELIEIGCEDKTLAFKMNGYISNANYSVKKCIFLLFINHRLVESTSLRKAIETVYAAYLPKNTHPF
LYLSLEISPQNVDVNVHPTKHEVHFLHEESILERVQQHIESKLLGSNSSRMYFTQTLLPGLAGPSGEMVKST

【化３－２】

TSLTSSSTSGSSDKVYAHQMVRTDSREQKLDAFLQPLSKPLSSQPQAIVTEDKTDISSGRARQQDEEMLELP
APAEVAAKNQSLEGDTTKGTSEMSEKRGPTSSNPRKRHREDSDVEMVEDDSRKEMTAACTPRRRIINLTSV
LSLQEEINEQGHEVLREMLHNHSFVGCVNPQWALAQHQTKLYLLNTTKLSEELFYQILIYDFANFGVLRLS
EPAPLFDLAMLALDSPESGWTEEDGPKEGLAEYIVEFLKKKAEMLADYFSLEIDEEGNLIGLPLLIDNYVPPL
EGLPIFILRLATEVNWDEEKECFESLSKECAMFYSIRKQYISEESTLSGQQSEVPGSIPNSWKWTVEHIVYKA
LRSHILPPKHFTEDGNILQLANLPDLYKVFER[-]

(配列番号２０８)、

又は配列番号２０８と少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、又は最大１００％(１００％を包含する)の配列同一性を有するアミノ酸配列([-] は、親又は野生型配列と比較して欠失したアミノ酸残基(複数可)を示す)を包含し得る。

【０２０８】

更なる他の態様では、ドミナントネガティブＭＬＨ１は、例えば、配列番号２０９に基づき、以下のアミノ酸配列を有するＭＬＨ１ Δ７５４-Δ７５６(配列のＣ末端におけるΔ７５４-Δ７５６突然変異を示すために下線及び太字):

【化４】

MSFVAGVIRRLDETVVNRIAAGEVIQRPANAIKEMIENCLDAKSTSIQVIVKEGGLKLIQIQDNGTGIRKEDL
DIVCERFTTSKLQSFEDLASISTYGFRGEALASISHVAHVTITTKTADGKCAYRASYSDGKLKAPPKPCAGN
QGTQITVEDLFYNIATRRKALKNPSEEYGKILEVVGRYSVHNAGISFSVKKQGETVADVRTLPNASTVDNIR
SIFGNAVSRELIEIGCEDKTLAFKMNGYISNANYSVKKCIFLLFINHRLVESTSLRKAIETVYAAYLPKNTHPF
LYLSLEISPQNVDVNVHPTKHEVHFLHEESILERVQQHIESKLLGSNSSRMYFTQTLLPGLAGPSGEMVKST
TSLTSSSTSGSSDKVYAHQMVRTDSREQKLDAFLQPLSKPLSSQPQAIVTEDKTDISSGRARQQDEEMLELP
APAEVAAKNQSLEGDTTKGTSEMSEKRGPTSSNPRKRHREDSDVEMVEDDSRKEMTAACTPRRRIINLTSV
LSLQEEINEQGHEVLREMLHNHSFVGCVNPQWALAQHQTKLYLLNTTKLSEELFYQILIYDFANFGVLRLS
EPAPLFDLAMLALDSPESGWTEEDGPKEGLAEYIVEFLKKKAEMLADYFSLEIDEEGNLIGLPLLIDNYVPPL
EGLPIFILRLATEVNWDEEKECFESLSKECAMFYSIRKQYISEESTLSGQQSEVPGSIPNSWKWTVEHIVYKA
LRSHILPPKHFTEDGNILQLANLPDLYKVF[---]

(配列番号２０９)、

又は配列番号２０９と少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、又は最大１００％(１００％を包含する)の配列同一性を有するアミノ酸配列(

【化５】

[~~~]

は、親又は野生型配列と比較して欠失したアミノ酸残基(複数可)を示す)を包含し得る。

【０２０９】

更に他の態様では、ドミナントネガティブＭＬＨ１は、例えば、配列番号２１０に基づき、以下のアミノ酸配列を有するＭＬＨ１ Ｅ３４Ａ Δ７５４-Δ７５６(Ｅ３４Ａ及びΔ７５４-Δ７５６変異を示すために下線及び太字):

【化６－１】

MSFVAGVIRRLDETVVNRIAAGEVIQRPANAIKAMIENCLDAKSTSIQVIVKEGGLKLIQIQDNGTGIRKEDL
DIVCERFTTSKLQSFEDLASISTYGFRGEALASISHVAHVTITTKTADGKCAYRASYSDGKLKAPPKPCAGN
QGTQITVEDLFYNIATRRKALKNPSEEYGKILEVVGRYSVHNAGISFSVKKQGETVADVRTLPNASTVDNIR
SIFGNAVSRELIEIGCEDKTLAFKMNGYISNANYSVKKCIFLLFINHRLVESTSLRKAIETVYAAYLPKNTHPF
LYLSLEISPQNVDVNVHPTKHEVHFLHEESILERVQQHIESKLLGSNSSRMYFTQTLLPGLAGPSGEMVKST
TSLTSSSTSGSSDKVYAHQMVRTDSREQKLDAFLQPLSKPLSSQPQAIVTEDKTDISSGRARQQDEEMLELP
APAEVAAKNQSLEGDTTKGTSEMSEKRGPTSSNPRKRHREDSDVEMVEDDSRKEMTAACTPRRRIINLTSV
LSLQEEINEQGHEVLREMLHNHSFVGCVNPQWALAQHQTKLYLLNTTKLSEELFYQILIYDFANFGVLRLS
EPAPLFDLAMLALDSPESGWTEEDGPKEGLAEYIVEFLKKKAEMLADYFSLEIDEEGNLIGLPLLIDNYVPPL

【化６－２】

EGLPIFILRLATEVNWDEEKECFESLSKECAMFYSIRKQYISEESTLSGQQSEVPGSIPNSWKWTVEHIVYKA
LRSHILPPKHFTEDGNILQLANLPDLYKVF[---]

(配列番号２１０)、

又は配列番号２１０と少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、又は最大１００％(１００％を包含する)の配列同一性を有するアミノ酸配列を包含し得る。

【０２１０】

特定の態様では、ドミナントネガティブＭＬＨ１は、例えば、配列番号２１１に基づき、以下のアミノ酸配列を有するＭＬＨ１ １-３３５(配列番号２０４のアミノ酸１～３３５を含有する);

**MSFVAGVIRRLDETVVNRIAAGEVIQRPANAIKEMIENCLDAKSTSIQVIVKEGGLKL
IQIQDNGTGIRKEDLDIVCERFTTSKLQSFEDLASISTYGFRGEALASISHVAHVTITT
KTADGKCAYRASYSDGKLKAPPKPCAGNQGTQITVEDLFYNIATRRKALKNPSEEYG**

KILEVVGRYSVHNAGISFSVKKQGETVADVRTLPNASTVDNIRSIFGNAVSRELIEIGC
EDKTLAFKMNGYISNANYSVKKCIFLLFINHRLVESTSLRKAIETVYAAYLPKNTHPF
LYLSLEISPQNVDVNVHPTKHEVHFLHEESILERVQQHIESKLL(配列番号211)、

又は配列番号211と少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は最大100%(100%を包含する)の配列同一性を有するアミノ酸配列を包含し得る。

【0211】

他の態様では、ドミナントネガティブMLH1は、例えば、配列番号212に基づき、以下のアミノ酸配列を有するMLH1 1-335 E34A(配列番号204のアミノ酸1～335及び配列番号204に対するE34A変異を含有する)

【化7】

MSFVAGVIRRLDETVVNRIAAGEVIQRPANAIKAMIENCLDAKSTSIQVIVKEGGLKLIQIQDNGTGIRKEDL
DIVCERFTTSKLQSFEDLASISTYGFRGEALASISHVAHVTITTKTADGKCAYRASYSDGKLKAPPKPCAGN
QGTQITVEDLFYNIATRRKALKNPSEEYGKILEVVGRYSVHNAGISFSVKKQGETVADVRTLPNASTVDNIR
SIFGNAVSRELIEIGCEDKTLAFKMNGYISNANYSVKKCIFLLFINHRLVESTSLRKAIETVYAAYLPKNTHPF
LYLSLEISPQNVDVNVHPTKHEVHFLHEESILERVQQHIESKLL

(配列番号212)、

又は配列番号212と少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は最大100%(100%を包含する)の配列同一性を有するアミノ酸配列を包含し得る。

【0212】

更に他の態様では、ドミナントネガティブMLH1は、例えば、配列番号204に基づき、以下のアミノ酸配列を有する、MLH1 1-335 NLS^{SV40}(又は$MLH1dn^{NTD}$と呼ばれる)(配列番号204のアミノ酸1～335及びSV40のNLS配列を含有する):

【化8－1】

MSFVAGVIRRLDETVVNRIAAGEVIQRPANAIKEMIENCLDAKSTSIQVIVKEGGLKLIQIQDNGTGIRKEDL
DIVCERFTTSKLQSFEDLASISTYGFRGEALASISHVAHVTITTKTADGKCAYRASYSDGKLKAPPKPCAGN
QGTQITVEDLFYNIATRRKALKNPSEEYGKILEVVGRYSVHNAGISFSVKKQGETVADVRTLPNASTVDNIR

【化8－2】

SIFGNAVSRELIEIGCEDKTLAFKMNGYISNANYSVKKCIFLLFINHRLVESTSLRKAIETVYAAYLPKNTHPF
LYLSLEISPQNVDVNVHPTKHEVHFLHEESILERVQQHIESKLL**PKKKRKV**

(配列番号213)、

下線及び太字部分はSV40のNLSを指す)、又は配列番号213と少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は最大100%(100%を包含する)の配列同一性を有するアミノ酸配列を包含し得る。

【0213】

更に他の態様では、ドミナントネガティブMLH1は、例えば、MLH1 1-335 $NLS^{代替}$(配列番号204に基づき、以下のアミノ酸配列を有する(配列番号204のアミノ酸1～335及び代替のNLS配列を含有する):

MSFVAGVIRRLDETVVNRIAAGEVIQRPANAIKEMIENCLDAKSTSIQVIVKEGGLKL
IQIQDNGTGIRKEDLDIVCERFTTSKLQSFEDLASISTYGFRGEALASISHVAHVTITT
KTADGKCAYRASYSDGKLKAPPKPCAGNQGTQITVEDLFYNIATRRKALKNPSEEYG
KILEVVGRYSVHNAGISFSVKKQGETVADVRTLPNASTVDNIRSIFGNAVSRELIEIGC
EDKTLAFKMNGYISNANYSVKKCIFLLFINHRLVESTSLRKAIETVYAAYLPKNTHPF
LYLSLEISPQNVDVNVHPTKHEVHFLHEESILERVQQHIESKLL-［代替NLS配列］(

配列番号214)-［代替NLS配列］

又は配列番号214と少なくとも70％、少なくとも75％、少なくとも80％、少なくとも85％、少なくとも90％、少なくとも95％、少なくとも96％、少なくとも97％、少なくとも98％、少なくとも99％、又は最大100％(100％を包含する)の配列同一性を有するアミノ酸配列を包含し得る。代替NLS配列は、限定するものではないが、以下を包含する任意の適切なNLS配列であり得る。

【表１】

説明	配列	配列番号
NLS	MKRTADGSEFESPKKKRKV	配列番号101
NLS	MDSLLMNRRKFLYQFKNVRWAKGRRETYLC	配列番号1
ヌクレオプラスミンのNLS	AVKRPAATKKAGQAKKKKLD	配列番号133
EGL-13のNLS	MSRRRKANPTKLSENAKKLAKEVEN	配列番号134
c-MYCのNLS	PAAKRVKLD	配列番号135
TUSタンパク質のNLS	KLKIKRPVK	配列番号136
ポリオーマ大T-AgのNLS	VSRKRPRP	配列番号137
D型肝炎ウイルス抗原のNLS	EGAPPAKRAR	配列番号138
マウスp53のNLS	PPQPKKKPLDGE	配列番号139
PE1及びPE2のNLS	SGGSKRTADGSEFEPKKKRKV	配列番号103

いくつかの態様において、NLS配列は、タンパク質のN末端に付加され、メチオニン(「M」)で始まる。他の態様では、NLS配列は、タンパク質のC末端に、又は融合タンパク質の複数のドメインの間に付加されてもよく、メチオニンで始まっていない(すなわち、例えば、配列番号101、1及び134のMは、融合タンパク質のC末端又は2つのドメインの間に付加される場合、NLSに包含されない)。

【０２１４】

更に他の態様では、ドミナントネガティブMLH1は、例えば、配列番号204のアミノ酸501～756に対応する配列番号204のC末端断片に対応するMLH1 501～756:

INLTSVLSLQEEINEQGHEVLREMLHNHSFVGCVNPQWALAQHQTKLYLLNTTKLSEELFYQILIYDFANFGVLRLSEPAPLFDLAMLALDSPESGWTEEDGPKEGLAEYIVEFLKKKAEMLADYFSLEIDEEGNLIGLPLLIDNYVPPLEGLPIFILRLATEVNWDEEKECFESLSKECAMFYSIRKQYISEESTLSGQQSEVPGSIPNSWKWTVEHIVYKALRSHILPPKHFTEDGNILQLANLPDLYKVFERC(配列番号215)、

又は配列番号215と少なくとも70％、少なくとも75％、少なくとも80％、少なくとも85％、少なくとも90％、少なくとも95％、少なくとも96％、少なくとも97％、少なくとも98％、少なくとも99％、又は最大100％(100％を包含する)の配列同一性を有するアミノ酸配列を包含し得る。

【０２１５】

更に他の態様では、ドミナントネガティブMLH1は、例えば、配列番号204のアミノ酸501～753に対応する配列番号204のC末端断片に対応するMLH1 501～753:

【化９】

INLTSVLSLQEEINEQGHEVLREMLHNHSFVGCVNPQWALAQHQTKLYLLNTTKLSEELFYQILIYDFANFGVLRLSEPAPLFDLAMLALDSPESGWTEEDGPKEGLAEYIVEFLKKKAEMLADYFSLEIDEEGNLIGLPLLIDNYVPPLEGLPIFILRLATEVNWDEEKECFESLSKECAMFYSIRKQYISEESTLSGQQSEVPGSIPNSWKWTVEHIVYKALRSHILPPKHFTEDGNILQLANLPDLYKVF[---]

(配列番号216)、

又は配列番号216と少なくとも70％、少なくとも75％、少なくとも80％、少なくとも85％、少なくとも90％、少なくとも95％、少なくとも96％、少なくとも97％、少なくとも98％、少なくとも99％、又は最大100％(100％を包含する)の配列同一性を有するアミノ酸配列を包含し得る。

【０２１６】

更に他の態様では、ドミナントネガティブＭＬＨ１は、例えば、配列番号２０４のアミノ酸４６１～７５６に対応する配列番号２０４のＣ末端断片であるＭＬＨ１　４６１～７５６:
KRGPTSSNPRKRHREDSDVEMVEDDSRKEMTAACTPRRRIINLTSVLSLQEEINEQG
HEVLREMLHNHSFVGCVNPQWALAQHQTKLYLLNTTKLSEELFYQILIYDFANFGV
LRLSEPAPLFDLAMLALDSPESGWTEEDGPKEGLAEYIVEFLKKKAEMLADYFSLEID
EEGNLIGLPLLIDNYVPPLEGLPIFILRLATEVNWDEEKECFESLSKECAMFYSIRKQY
ISEESTLSGQQSEVPGSIPNSWKWTVEHIVYKALRSHILPPKHFTEDGNILQLANLPD
LYKVFERC(配列番号２１７)、

又は配列番号２１７と少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、又は最大１００％(１００％を包含する)の配列同一性を有するアミノ酸配列を包含し得る。

【０２１７】

様々な態様では、ドミナントネガティブＭＬＨ１は、例えば、配列番号２０４のアミノ酸４６１～７５３に対応する配列番号２０４のＣ末端断片であるＭＬＨ１　４６１～７５３:

【化１０】

KRGPTSSNPRKRHREDSDVEMVEDDSRKEMTAACTPRRRIINLTSVLSLQEEINEQGHEVLREMLHNHSFV
GCVNPQWALAQHQTKLYLLNTTKLSEELFYQILIYDFANFGVLRLSEPAPLFDLAMLALDSPESGWTEEDG
PKEGLAEYIVEFLKKKAEMLADYFSLEIDEEGNLIGLPLLIDNYVPPLEGLPIFILRLATEVNWDEEKECFESL
SKECAMFYSIRKQYISEESTLSGQQSEVPGSIPNSWKWTVEHIVYKALRSHILPPKHFTEDGNILQLANLPDL
YKVF[- - -]

(配列番号２１８)、

又は配列番号２１８と少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、又は最大１００％(１００％を包含する)の配列同一性を有するアミノ酸配列を包含し得る。

様々な他の態様では、ドミナントネガティブＭＬＨ１は、例えば、配列番号２０４のアミノ酸４６１～７５３に対応する配列番号２０４のＣ末端断片であり、Ｎ末端ＮＬＳ、例としてＮＬＳ^{SV40}を更に含むＭＬＨ１　４６１～７５３:

【化１１】

[NLS]-
KRGPTSSNPRKRHREDSDVEMVEDDSRKEMTAACTPRRRIINLTSVLSLQEEINEQGHEVLREMLHNHSFV
GCVNPQWALAQHQTKLYLLNTTKLSEELFYQILIYDFANFGVLRLSEPAPLFDLAMLALDSPESGWTEEDG
PKEGLAEYIVEFLKKKAEMLADYFSLEIDEEGNLIGLPLLIDNYVPPLEGLPIFILRLATEVNWDEEKECFESL
SKECAMFYSIRKQYISEESTLSGQQSEVPGSIPNSWKWTVEHIVYKALRSHILPPKHFTEDGNILQLANLPDL
YKVF[- - -]

(配列番号２１８)、

又は配列番号２１８と少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、又は最大１００％(１００％を包含する)の配列同一性を有するアミノ酸配列を包含し得る。ＮＬＳ配列は、配列番号１、１０１、１０３、１３３～１３９を包含するがこれらに限定されない任意の適切なＮＬＳ配列であり得る。

【０２１８】

ｎａｐＤＮＡｂｐ

本明細書に使用されるとき、用語「核酸プログラム可能ＤＮＡ結合タンパク質」又は「ｎａｐＤＮＡｂｐ」(そのＣａｓ９が一例である)は、ＤＮＡ分子中の特定の配列を標的にし、結合するためにＲＮＡ:ＤＮＡハイブリダイゼーションを使用するタンパク質を指す。各ｎａｐＤＮＡｂｐは、ガイド核酸又はこの一部(例として、ガイドＲＮＡのプロトスペーサ)に相補的なＤＮＡ鎖(すなわち、標的鎖)を含むＤＮＡ配列へｎａｐＤＮＡｂｐを局在化する、少なくとも１つの

ガイド核酸(例として、ガイドRNA)に関連されている。換言すれば、ガイド核酸は、相補的な配列へ局在化し結合するようnapDNAbp(例として、Cas9又は等価物)を「プログラム」する。

【０２１９】

理論に束縛されるものではないが、napDNAbp-ガイドRNA複合体の結合機序は、一般に、napDNAbpが二本鎖DNA標的の巻き戻しを誘導するRループを形成する(これによってnapDNAbpによって結合された領域中の鎖が分離される)工程を包含する。次いで、ガイドRNAスペーサ配列は、「標的鎖」にハイブリダイズする。これは、標的鎖に相補的な「非標的鎖」に取って代わり、これはRループの単鎖領域を形成する。いくつかの態様において、napDNAbpは1つ以上のヌクレアーゼ活性を包含しており、次いでDNAを切ることで、様々なタイプの病変を切り離す。例えば、napDNAbpは、非標的鎖を第1の場所にて切るか、及び/又は標的鎖を第2の場所にて切る、ヌクレアーゼ活性を含んでいてもよい。ヌクレアーゼ活性に応じて標的DNAが切られることで、両鎖とも切られた「二本鎖切断」を形成し得る。他の態様において、標的DNAは単一の部位でしか切られ得ない、すなわち、DNAは一方の鎖上に「ニックが入っている(nicked)」。種々のヌクレアーゼ活性をもつ例示のnapDNAbpは、「Cas9ニッカーゼ」(「nCas9」)、及びヌクレアーゼ活性を一切有さない不活性化Cas9(「不活性型Cas9」又は「dCas9」)を包含する。これらの及び他のnapDNAbpへの例示の配列は、本明細書に提供されている。

【０２２０】

ニッカーゼ

本明細書で使用される「ニッカーゼ」という用語は、2つのヌクレアーゼドメインのうちの1つが不活性化されたCas9を指してもよい。この酵素は、標的DNAの一方の鎖のみを切断することができる。本明細書で使用される場合、「ニッカーゼ」は、二本鎖標的DNA配列の2つの相補鎖の一方のみを切断し、それによってその鎖にニックを生成することができるnapDNAbp(例として、Casタンパク質)を指してもよい。いくつかの態様では、ニッカーゼは、二本鎖標的DNA配列の非標的鎖を切断する。いくつかの態様では、ニッカーゼは、標準的なnapDNAbp(例として、Casタンパク質)の触媒ドメインに1つ以上の変異を有するアミノ酸配列を含み、1つ以上の変異は、触媒ドメインのヌクレアーゼ活性を低減又は消失させる。特定の態様では、napDNAbpは、Cas9ニッカーゼ、Cas12aニッカーゼ、又はCas12b1ニッカーゼである。いくつかの態様において、ニッカーゼは、野生型Cas9配列に対する、又は他のCas9バリアント若しくはCas9等価物における等価なアミノ酸位置に対するRuvC様ドメインにおける1つ以上の変異を含むCas9である。いくつかの態様において、ニッカーゼは、野生型Cas9配列に対する、又は他のCas9バリアント若しくはCas9等価物における等価なアミノ酸位置に対するHNH様ドメインにおける1つ以上の変異を含むCas9である。いくつかの態様において、ニッカーゼは、標準的なCas9配列に対する、又は他のCas9バリアント若しくはCas9等価物における等価なアミノ酸位置に対する、Cas9のRuvC I触媒ドメインにおけるアスパラギン酸からアラニンへの置換(D10A)を含むCas9である。いくつかの態様において、ニッカーゼは、標準的なCas9配列に対する、又は他のCas9バリアント若しくはCas9等価物における等価なアミノ酸位置に対するH840A、N854A及び/又はN863A変異を含むCas9である。いくつかの態様において、「Cas9ニッカーゼ」という用語は、2つのヌクレアーゼドメインのうちの1つが不活性化されたCas9を指す。この酵素は、標的DNAの一方の鎖のみを切断することができる。いくつかの態様において、ニッカーゼはCas9ニッカーゼではないCasタンパク質である。

【０２２１】

いくつかの態様では、プライム編集複合体のnapDNAbpは、核酸プログラム可能DNA結合能力を有するエンドヌクレアーゼを含む。いくつかの態様では、napDNAbpは、二本鎖標的DNAの両方の鎖を切断することができる活性エンドヌクレアーゼを含む。いくつかの態様では、napDNAbpは、各鎖にニックを生成することによって二本鎖標的DNAの両方の鎖を切断し得る、ヌクレアーゼ活性エンドヌクレアーゼ、例としてヌクレアーゼ

活性Casタンパク質である。例えば、ヌクレアーゼ活性Casタンパク質は、二本鎖標的DNAの各鎖に切断(ニック)を生成し得る。いくつかの態様では、両方の鎖上の2つのニックは、例えばCas12a又はCas12b1を含むnapDNAbpによって生成される互い違いのニックである。いくつかの態様では、両方の鎖上の2つのニックは、同じゲノム位置にあり、例えば、ヌクレアーゼ活性Cas9を含むnapDNAbpによって生成される。いくつかの態様では、napDNAbpは、ニッカーゼであるエンドヌクレアーゼを含む。例えば、いくつかの態様では、napDNAbpは、エンドヌクレアーゼのヌクレアーゼ活性を低下させ、それをニッカーゼにする1つ以上の突然変異を含むエンドヌクレアーゼを含む。いくつかの態様では、napDNAbpは、不活性エンドヌクレアーゼを含む。例えば、いくつかの態様では、napDNAbpは、ヌクレアーゼ活性を無効にする1つ以上の突然変異を含むエンドヌクレアーゼを含む。様々な態様では、napDNAbpはCas9タンパク質又はその変異体である。napDNAbpはまた、ヌクレアーゼ活性Cas9、ヌクレアーゼ不活性Cas9(dCas9)、又はCas9ニッカーゼ(nCas9)であり得る。好ましい態様では、napDNAbpは、一本鎖のみにニックを入れるCas9ニッカーゼ(nCas9)である。特定の態様では、napDNAbpは、Cas9ニッカーゼ、Cas12aニッカーゼ、又はCas12b1ニッカーゼである。いくつかの態様では、napDNAbpは、Cas9、Cas12e、Cas12d、Cas12a、Cas12b1、Cas12b2、Cas13a、Cas12c、Cas12d、Cas12e、Cas12h、Cas12i、Cas12g、Cas12f(Cas14)、Cas12f1、Cas12j(CasΦ)、及びアルゴノートからなる群から選択され得、任意選択で、1本の鎖のみが切断されるようにニッカーゼ活性を有しする。いくつかの態様では、napDNAbpは、Cas9、Cas12e、Cas12d、Cas12a、Cas12b1、Cas12b2、Cas13a、Cas12c、Cas12d、Cas12e、Cas12h、Cas12i、Cas12g、Cas12f(Cas14)、Cas12f1、Cas12j(CasΦ)、及びアルゴノートから選択され、任意選択で、一方のDNA鎖が他方のDNA鎖に対して優先的に切断されるようにニッカーゼ活性を有する。

【０２２２】

ニック部位

プライム編集の文脈において本明細書で互換的に使用される「切断部位」、「ニック部位」及び「切断部位」という用語は、二本鎖標的DNA配列中の2つのヌクレオチド又は2つの塩基対の間の特定の位置を指す。いくつかの態様において、ニック部位の位置は、特定のPAM配列の位置に対して決定される。いくつかの態様では、ニック部位は、特定のPAM配列を認識する二本鎖標的DNAが、napDNAbp、例としてCasニッカーゼ等のニッカーゼと接触されたときにニックが発生する特定の位置である。本明細書に記載の各PEgRNAについて、ニック部位は、PEgRNAのgRNAコアが会合する特定のnapDNAbpに特徴的であり、napDNAbpの認識及び機能に必要な特定のPAMに特徴的である。例えば、SpCas9と会合するgRNAコアを含むPEgRNAの場合、3塩基(PAM配列の1位に対して「-3」位置)と4塩基(PAM配列の1位に対して「-4」位置)との間のホスホジエステル結合におけるニック部位。

【０２２３】

いくつかの態様では、ニック部位は、二本鎖標的DNA配列の標的鎖にある。いくつかの態様では、ニック部位は、二本鎖標的DNA配列の非標的鎖にある。いくつかの態様では、ニック部位はプロトスペーサ配列にある。いくつかの態様では、ニック部位はプロトスペーサ配列に隣接している。いくつかの態様では、ニック部位は、PEgRNAのプライマー結合部位に相補的な、例として、非標的鎖上の領域の下流にある。いくつかの態様では、ニック部位は、PEgRNAのプライマー結合部位に結合する領域の下流、例として、非標的鎖上にある。いくつかの態様では、ニック部位は、PEgRNAのプライマー結合部位に相補的な、例として、非標的鎖上の領域のすぐ下流にある。いくつかの態様では、ニック部位は、二本鎖標的DNAの非標的鎖上の特定のPAM配列の上流にあり、PAM配列は、PEgRNAのgRNAコアと会合するnapDNAbpによる認識に特異的である。いくつかの態様では、ニック部位は、二本鎖標的DNAの非標的鎖上の特定のPAM配列の下流にあり、PAM配列は、PEgRNAのgRNAコアと会合するnapDNAbpによる認識に特異的である

。いくつかの態様では、ニック部位はPAM配列の3ヌクレオチド上流であり、PAM配列は、Streptococcus pyogene Cas9ニッカーゼ、P.lavamentivorans Cas9ニッカーゼ、C.diphtheriae Cas9ニッカーゼ、N.cinerea Cas9、S.aureus Cas9、又はN.lari Cas9ニッカーゼによって認識される。いくつかの態様において、ニック部位はPAM配列の3ヌクレオチド上流にあり、PAM配列はCas9ニッカーゼによって認識され、Cas9ニッカーゼはヌクレアーゼ活性HNHドメイン及びヌクレアーゼ不活性RuvCドメインを含む。いくつかの態様において、ニック部位はPAM配列の2塩基対上流にあり、PAM配列はS.thermophilus Cas9ニッカーゼによって認識される。

【０２２４】

核酸分子

用語「核酸」は、本明細書に使用されるとき、ヌクレオチドのポリマーを指す。ポリマーは、天然のヌクレオシド(すなわち、アデノシン、チミジン、グアノシン、シチジン、ウリジン、デオキシアデノシン、デオキシチミジン、デオキシグアノシン、及びデオキシシチジン)、ヌクレオシド類似体(例として、2-アミノアデノシン、2-チオチミジン、イノシン、ピロロ-ピリミジン、3-メチルアデノシン、5-メチルシチジン、C5ブロモウリジン、C5フルオロウリジン、C5ヨードウリジン、C5プロピニルウリジン、C5プロピニルシチジン、C5メチルシチジン、7デアザアデノシン、7デアザグアノシン、8オキソアデノシン、8オキソグアノシン、O(6)メチルグアニン、4-アセチルシチジン、5-(カルボキシヒドロキシメチル)ウリジン、ジヒドロウリジン、メチルシュードウリジン、1-メチルアデノシン、1-メチルグアノシン、N6-メチルアデノシン、及び2-チオシチジン)、化学修飾された塩基、生物学的に修飾された塩基(例として、メチル化された塩基)、インターカレートされた(intercalated)塩基、修飾された糖(例として、2'-フルオロリボース、リボース、2'-デオキシリボース、2'-O-メチルシチジン、アラビノース、及びヘキソース)、又は修飾されたホスファート基(例として、ホスホロチオアート及び5'-Nホスホラミダイト連結)を包含していてもよい。

【０２２５】

P53

本明細書で使用される場合、「p53」は腫瘍タンパク質53を指す。他の機能の中でも、p53は、DNA損傷及び修復において、特に、細胞周期、アポトーシス及びゲノム安定性の調節におけるその役割において役割を果たす。P53は、DNAが損傷した場合にDNA修復タンパク質を活性化し得る。P53はまた、細胞周期をDNA損傷認識のG1/S調節点に保持することによって細胞増殖を停止してもよく、それによって、細胞が細胞周期を継続することを可能にする前にDNA損傷を修復するためのより多くの時間をDNA修復タンパク質に提供する。したがって、本明細書中に記載される方法のいくつかの態様において、p53は、プライム編集の効率を高めるために阻害される(例として、p53阻害タンパク質「i53」又は別のp53阻害剤)。

【０２２６】

PEgRNA

本明細書に使用されるとき、用語「プライム編集ガイドRNA」又は「PEgRNA」又は「伸長されたガイドRNA」は、本明細書に記載のプライム編集方法及び組成物を実践するための1つ以上の追加の配列を包含するよう修飾されたガイドRNAの特化された形態を指す。本明細書に記載の通り、プライム編集ガイドRNAは、核酸配列の1以上の「伸長された領域」を含む。伸長された領域は、これらに限定されないが、単鎖のRNA又はDNAを含んでいてもよい。更に、伸長された領域は、既存のガイドRNAの3'端にて生じていてもよい。他の配置において、伸長された領域は、既存のガイドRNAの5'端にて生じていてもよい。また他の配置において、伸長された領域は、既存のガイドRNAの末端の分子内のある領域にて(例えば、napDNAbpへ結び付き及び/又は結合するgRNAコア領域中)生じていてもよい。伸長された領域は、単鎖DNAを(プライム編集因子のポリメラーゼによって)コードする「DNA合成鋳型」を含むが、分子は次に(a)編集されるべき内因性標的DNAと相同であるようデザインされており、及び(b)内因性標的DNA中へ誘導又

は取り入れられるべき少なくとも1の所望のヌクレオチド変化(例として、トランジション、トランスバージョン、欠失、若しくは挿入)を含んでいる。伸長された領域はまた、他の機能的配列要素(これらに限定されないが、「プライマー結合部位」及び「スペーサ若しくはリンカー」配列等)、又は他の構造的要素(これらに限定されないが、アプタマー、ステムループ、ヘアピン、トゥーループ(例として、3'トゥーループ)、若しくはRNA-タンパク質動員ドメイン(例として、MS2ヘアピン)等)も含んでいてもよい。本明細書に使用されるとき「プライマー結合部位」は、Rループのニックが入ったDNAから生成された3'端を有する単鎖DNA配列とハイブリダイズする配列を含む。

【０２２７】

特定の態様では、PEgRNAは、5'伸長アーム、スペーサ、及びgRNAコアを有する。5'伸長は、5'→3'方向に逆転写酵素鋳型、プライマー結合部位、及びリンカーを更に含む。逆転写酵素鋳型はより幅広く「DNA合成鋳型」ともまた呼ばれてもよく、ここで、本明細書に記載のプライム編集因子のポリメラーゼはRTではなく別のタイプのポリメラーゼである。

【０２２８】

特定の他の態様では、PEgRNAは、5'伸長アーム、スペーサ、及びgRNAコアを有する。5'伸長は、5'→3'方向に逆転写酵素鋳型、プライマー結合部位、及びリンカーを更に含む。逆転写酵素鋳型はより幅広く「DNA合成鋳型」ともまた呼ばれてもよく、ここで、本明細書に記載のプライム編集因子のポリメラーゼはRTではなく別のタイプのポリメラーゼである。

【０２２９】

更に他の態様では、PEgRNAは、5'から3'方向に、スペーサ(1)、gRNAコア(2)、及び伸長アーム(3)を有する。伸長アーム(3)はPEgRNAの3'端にある。伸長アーム(3)は、5'から3'方向に「相同アーム」、「編集テンプレート」、及び「プライマー結合部位」を更に含む。特定の態様では、PEgRNAは、5'から3'、空間、DNA合成鋳型、及びプライマー結合部位を含む。伸長アーム(3)は任意選択の修飾領域をもまた3'及び5'端に含んでもよく、これらは同じ配列又は異なる配列であってもよい。PEgRNAの3'端は、転写ターミネータ配列を含んでいてもよい。PEgRNAのこれらの配列要素は更に、本明細書に記載、定義される。

【０２３０】

更に他の態様では、PEgRNAは、5'から3'方向に、伸長アーム(3)、スペーサ(1)、及びgRNAコア(2)を有する。伸長アーム(3)はPEgRNAの5'端にある。伸長アーム(3)は、3'から5'方向に「相同アーム」、「編集テンプレート」、及び「プライマー結合部位」を更に含む。伸長アーム(3)は任意選択の修飾領域をもまた3'及び5'端に含んでもよく、これらは同じ配列又は異なる配列であってもよい。PEgRNAはまた、3'端に転写ターミネータ配列を含んでいてもよい。PEgRNAのこれらの配列要素は更に、本明細書に記載、定義される。

【０２３１】

PE1

本明細書で使用される場合、「PE1」は、以下の構造:［NLS］-［Cas9(H840A)］-［リンカー］-［MMLV_RT(wt)］＋所望のPEgRNAを有するCas9(H840A)及び野生型MMLV RTを含む融合タンパク質を含むプライム編集因子システムを指し、ここで、PE融合は、以下のように示される配列番号100のアミノ酸配列を有する。

【化１２－１】

MKRTADGSEFESPKKKRKVDKKYSIGLDIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGA
LLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPI
FGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSDVDKLFI
QLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSN
FDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKR
YDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLV
KLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNS
RFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKV
KYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTY
HDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGR
LSRKLINGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAG
SPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQIL
KEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDAIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKN
RGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITK
HVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLNAVVGTA
LIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIET
NGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKY
GGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLP
KYSLFELENGRKRMLASAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHY
LDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKR
YTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGDSGGSSGGSSGSETPGTSESATPESSGGSSGGSS*TLNIE*
DEYRLHETSKEPDVSLGSTWLSDFPQAWAETGGMGLAVRQAPLIIPLKATSTPVSIKQYPMSQEARLGIKPHIQRLL
DQGILVPCQSPWNTPLLPVKKPGTNDYRPVQDLREVNKRVEDIHPTVPNPYNLLSGLPPSHQWYTVLDLKDAFFC
LRLHPTSQPLFAFEWRDPEMGISGQLTWTRLPQGFKNSPTLFDEALHRDLADFRIQHPDLILLQYVDDLLLAATS

【化１２－２】

ELDCQQGTRALLQTLGNLGYRASAKKAQICQKQVKYLGYLLKEGQRWLTEARKETVMGQPTPKTPRQLREFLGT
AGFCRLWIPGFAEMAAPLYPLTKTGTLFNWGPDQQKAYQEIKQALLTAPALGLPDLTKPFELFVDEKQGYAKGV
LTQKLGPWRRPVAYLSKKLDPVAAGWPPCLRMVAALAVLTKDAGKLTMGQPLVILAPHAVEALVKQPPDRWLSN
ARMTHYQALLLDTDRVQFGPVVALNPATLLPLPEEGLQHNCLDILAEAHGTRPDLTDQPLPDADHTWYTDGSSL
LQEGQRKAGAAVTTETEVIWAKALPAGTSAQRAELIALTQALKMAEGKKLNVYTDSRYAFATAHIHGEIYRRRGLL
*TSEGKEIKNKDEILALLKALFLPKRLSIIHCPGHQKGHSAEARGNRMADQAARKAAITETPDTSTLLIENSSP*SGGS
KRTADGSEFEPKKKRKV (配列番号100)

キー：

核局在化配列(NLS)上部：(配列番号101)、下部：(配列番号103)

CAS9(H840A)(配列番号37)(配列番号37は、H840A置換を除いて、配列番号2に同一に対応する)

33-アミノ酸リンカー(配列番号102)

M-MLV逆転写酵素 (配列番号81)

【０２３２】

あるいは、PE1はまた、配列番号100の、すなわちそれと複合体化したpegRNAを含まない、プライム編集因子融合タンパク質を指してもよい。PE1は、操作中及び/又はプライム編集での使用中にpegRNAと複合体化されてもよい。

【０２３３】

PE2

本明細書で使用される場合、「PE2」は、Cas9(H840A)と、以下の構造：[NLS]-[Cas9(H840A)]-[リンカー]-[MMLV_RT(D200N)(T330P)(L603W)(T306K)(W313F)]＋所望のPEgRNAを有するバリアントMMLV RTとを含む融合タンパク質を含むプライム編集システムを指し、PE融合体は、以下のように示される配列番号107のアミノ酸配列を有する。

【化１３－１】

MKRTADGSEFESPKKKRKVDKKYSIGLDIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGA
LLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPI
FGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSDVDKLFI
QLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSN
FDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKR
YDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLV
KLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNS
RFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKV
KYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTY
HDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGR
LSRKLINGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAG
SPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQIL
KEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDAIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKN
RGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITK
HVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLNAVVGTA
LIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIET
NGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKY
GGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLP
KYSLFELENGRKRMLASAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHY
LDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKR

【化１３－２】

YTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGDSGGSSGGSSGSETPGTSESATPESSGGSSGGSSTLNIE
DEYRLHETSKEPDVSLGSTWLSDFPQAWAETGGMGLAVRQAPLIIPLKATSTPVSIKQYPMSQEARLGIKPHIQRLL
DQGILVPCQSPWNTPLLPVKKPGTNDYRPVQDLREVNKRVEDIHPTVPNPYNLLSGLPPSHQWYTVLDLKDAFFC
LRLHPTSQPLFAFEWRDPEMGISGQLTWTRLPQGFKNSPTLFNEALHRDLADFRIQHPDLILLQYVDDLLLAATSE
LDCQQGTRALLQTLGNLGYRASAKKAQICQKQVKYLGYLLKEGQRWLTEARKETVMGQPTPKTPRQLREFLGKA
GFCRLFIPGFAEMAAPLYPLTKPGTLFNWGPDQQKAYQEIKQALLTAPALGLPDLTKPFELFVDEKQGYAKGVLT
QKLGPWRRPVAYLSKKLDPVAAGWPPCLRMVAALAVLTKDAGKLTMGQPLVILAPHAVEALVKQPPDRWLSNAR
MTHYQALLLDTDRVQFGPVVALNPATLLPLPEEGLQHNCLDILAEAHGTRPDLTDQPLPDADHTWYTDGSSLLQ
EGQRKAGAAVTTETEVIWAKALPAGTSAQRAELIALTQALKMAEGKKLNVYTDSRYAFATAHIHGEIYRRRGWLTS
EGKEIKNKDEILALLKALFLPKRLSIIHCPGHQKGHSAEARGNRMADQAARKAAITETPDTSTLLIENSSPSGGSKR
TADGSEFEPKKKRKV (配列番号107)

キー：

核局在化配列(NLS)上部：(配列番号101)、下部：(配列番号103)

CAS9(H840A)(配列番号37)

33-アミノ酸リンカー(配列番号102)

M-MLV逆転写酵素(配列番号98)

【０２３４】

あるいは、PE2はまた、配列番号１０７の、すなわちそれと複合体化したpegRNAを含まない、プライム編集因子融合タンパク質を指してもよい。PE2は、操作中及び/又はプライム編集での使用中にpegRNAと複合体化されてもよい。

【０２３５】

PE3

本明細書において用いられる「PE3」は、PE2、プラスPE2と複合体化する第2鎖ニッキングガイドRNAを指し、編集される鎖の選好的置き換えを誘導するために非編集DNA鎖上にニックを導入する。

【０２３６】

PE3b

本明細書において用いられる「PE3b」はPE3を指すが、第2鎖ニッキングガイドRNAは、所望の編集の組み入れ後までは第2鎖ニックが組み入れされないようにして時間的コントロールのためにデザインされる。これは、元のアレルではなく編集された鎖のみにマッチするスペーサ配列を有するgRNAをデザインすることによって達成される。以降では

PE3bと呼ばれるこの戦略を用いると、プロトスペーサと編集されないアレルとの間のミスマッチは、PAM鎖上の編集イベントが生起する後までは、sgRNAによるニッキングを好まないはずである。

【０２３７】

PE4

本明細書で使用される場合、「PE4」は、PE2と、トランスで発現されるMLH1ドミナントネガティブタンパク質(すなわち、本明細書に更に記載されるように、アミノ酸754～756が切断された野生型MLH1)とを含む系を指す。いくつかの態様では、PE4は、任意選択のリンカーを介して連結されたPE2及びMLH1ドミナントネガティブタンパク質を含む融合タンパク質を指す。

【０２３８】

PE5

本明細書で使用される場合、「PE5」は、PE3と、トランスで発現されるMLH1ドミナントネガティブタンパク質(すなわち、本明細書で更に記載されるようにアミノ酸754～756が欠失した野生型MLH1(これは「MLH1 Δ754-756」又は「MLH1dn」と呼ばれてもよい))とを含む系を指す。いくつかの態様では、PE5は、任意選択のリンカーを介して連結されたPE3及びMLH1ドミナントネガティブタンパク質を含む融合タンパク質を指す。

【０２３９】

PEmax

本明細書で使用される場合、「PEmax」(図54Bを参照)は、以下の構造:［二部分NLS］-［Cas9(R221K)(N394K)(H840A)］-［リンカー］-［MMLV_RT(D200N)(T330P)(L603W)］-［二部分NLS］-［NLS］＋所望のPEgRNAを有する、Cas9(R221K N394K H840A)及びバリアントMMLV RT五変異体(D200N T306K W313F T330P L603W)を含む融合タンパク質を含むPE複合体を指し、PE融合体は、配列番号99のアミノ酸配列を有する。

【０２４０】

PE4max

本明細書で使用される場合、「PE4max」はPE4を指すが、PE2成分はPEmaxで置換されている。

【０２４１】

PE5max

本明細書で使用される場合、「PE5max」はPE5を指すが、PE3のPE2成分はPEmaxで置換されている。

【０２４２】

PE-短

本明細書で使用される場合、「PE-短」は、C末端切断逆転写酵素に融合され、以下のアミノ酸配列を有するPE構築物を指す:

【化１４－１】

MKRTADGSEFESPKKKRKVDKKYSIGLDIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGA
LLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPI
FGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSDVDKLFI
QLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSN
FDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKR
YDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLV
KLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNS
RFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKV
KYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTY
HDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGR
LSRKLINGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAG
SPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQIL
KEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDAIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKN
RGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITK

【化１４－２】

HVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLNAVVGTA
LIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIET
NGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKY
GGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLP
KYSLFELENGRKRMLASAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHY
LDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKR
YTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGDSGGSSGGSSGSETPGTSESATPESSGGSSGGSSTLNIE
DEYRLHETSKEPDVSLGSTWLSDFPQAWAETGGMGLAVRQAPLIIPLKATSTPVSIKQYPMSQEARLGIKPHIQRLL
DQGILVPCQSPWNTPLLPVKKPGTNDYRPVQDLREVNKRVEDIHPTVPNPYNLLSGLPPSHQWYTVLDLKDAFFC
LRLHPTSQPLFAFEWRDPEMGISGQLTWTRLPQGFKNSPTLFNEALHRDLADFRIQHPDLILLQYVDDLLLAATSE
LDCQQGTRALLQTLGNLGYRASAKKAQICQKQVKYLGYLLKEGQRWLTEARKETVMGQPTPKTPRQLREFLGKA
GFCRLFIPGFAEMAAPLYPLTKPGTLFNWGPDQQKAYQEIKQALLTAPALGLPDLTKPFELFVDEKQGYAKGVLT
QKLGPWRRPVAYLSKKLDPVAAGWPPCLRMVAAIAVLTKDAGKLTMGQPLVILAPHAVEALVKQPPDRWLSNAR
MTHYQALLLDTDRVQFGPVVALNPATLLPLPEEGLQHNCLDNSRLINSGGSKRTADGSEFEPKKKRKV（配列
番号117）

キー：

核局在化配列(NLS)上部：(配列番号101)、下部：(配列番号103)

CAS9(H840A)(配列番号37)

33-アミノ酸リンカー(配列番号102)

M-MLV逆転写酵素(配列番号80)

【０２４３】

ポリメラーゼ

本明細書において用いられる用語「ポリメラーゼ」は、本明細書に記載のプライム編集因子システムに関して用いられてもよいヌクレオチド鎖を合成する酵素を指す。ポリメラーゼは「鋳型依存性」ポリメラーゼであり得る(すなわち、鋳型鎖のヌクレオチド塩基の順序に基づいてヌクレオチド鎖を合成するポリメラーゼ)。ポリメラーゼは「鋳型非依存性」ポリメラーゼでもまたあり得る(すなわち、鋳型鎖の要件なしにヌクレオチド鎖を合成するポリメラーゼ)。ポリメラーゼは更に「DNAポリメラーゼ」又は「RNAポリメラーゼ」としてもまた類別されてもよい。種々の態様において、プライム編集因子システムはDNAポリメラーゼを含む。種々の態様において、DNAポリメラーゼは「DNA依存性DNAポリメラーゼ」であり得る(すなわち、それによると、鋳型分子はDNAの鎖である)。かかるケースでは、DNA鋳型分子はPEgRNAであり得、伸長アームはDNAの鎖を含む。かかるケースでは、PEgRNAはキメラ又はハイブリッドPEgRNAと呼ばれてもよく、これはRNA部分(すなわち、スペーサ及びgRNAコアを包含するガイドRNA構成要素)とDNA部分(すなわち伸長アーム)とを含む。種々の他の態様において、DNAポリメラーゼは「RNA依存性DNAポリメラーゼ」であり得る(すなわち、それによると、鋳型分子はRNAの鎖である)。かかるケースでは、PEgRNAはRNAであり、すなわちRNA伸長を包含する

。用語「ポリメラーゼ」はまた、ヌクレオチドの重合を触媒する酵素を指してもよい(すなわちポリメラーゼ活性)。一般的に、酵素は、ポリヌクレオチド鋳型配列にアニーリングしたプライマー(例として、PEgRNAのプライマー結合部位にアニーリングしたプライマー配列等)の3'端において合成を開始し、鋳型鎖の5'端の方へ進むであろう。「DNAポリメラーゼ」はデオキシヌクレオチドの重合を触媒する。DNAポリメラーゼを参照して本明細書において用いられる用語DNAポリメラーゼは、「その機能的フラグメント」を包含する。「その機能的フラグメント」は、少なくとも1つのセットの条件下においてはポリヌクレオチドの重合を触媒する能力を保持する、ポリメラーゼのアミノ酸配列全体未満を包摂する野生型又は変異体DNAポリメラーゼのいずれかの部分を指す。かかる機能的フラグメントは別個の実態として存在し得てもよいか、又はそれは融合タンパク質等のより大きいポリペプチドの構成要素であってもよい。

【０２４４】

プライム編集

本明細書において用いられる用語「プライム編集」は、遺伝子編集のためのアプローチを指し、napDNAbp、ポリメラーゼ(例として、逆転写酵素)、及び次いで標的DNA配列上に組み込まれる所望の新たな遺伝情報をコードする(又は遺伝情報を欠失する)ためのDNA合成鋳型を包含する特殊化したガイドRNAを用いる。プライム編集の特定の態様は、図1の態様に記載されている。古典的なプライム編集は、Anzalone,A.V.et al.Search-and-replace genome editing without double-strand breaks or donor DNA.Nature 576,149-157(2019)(参照によりその全体が本明細書に組み込まれる)の発明者らの刊行物に記載されている。

【０２４５】

プライム編集は、規定されたDNA部位に新たな遺伝情報を直接的に書き込む汎用的な且つ精密なゲノム編集法であるゲノム編集のためのプラットフォームを表し、ポリメラーゼ(すなわち、融合タンパク質の形態で、又はさもなければnapDNAbpとトランスで提供されて)と共同で働く核酸プログラム可能DNA結合タンパク質(「napDNAbp」)を用いる。プライム編集システムはプライム編集(PE)ガイドRNA(「PEgRNA」)によってプログラムされ、これは、標的部位を規定すると共に、ガイドRNA上に(例として、ガイドRNAの5'若しくは3'端に又は内部の部分に)操作された伸長(DNA又はRNAどちらか)によって置き換えDNA鎖の形態での所望の編集の合成の鋳型となる。所望の編集(例として、1核酸塩基置換)を含有する置き換え鎖は、編集されるべき標的部位の(ニック部位の直ちに下流の)内因性の鎖と同じ配列を共有する(又はそれに対して相同的である)(それが所望の編集を包含するということを例外とする)。DNA修復及び/又は複製機構によって、ニック部位の下流の内因性の鎖は、所望の編集を含有する新たに合成された置き換え鎖によって置き換えられる。いくつかのケースでは、プライム編集は「検索置換」ゲノム編集テクノロジーと考えられてもよい。なぜなら、本明細書に記載のプライム編集因子は、編集されるべき所望の標的部位を検索し位置付けるのみならず、同時に、対応する標的部位の内因性DNA鎖の代わりに組み入れされる所望の編集を含有する置き換え鎖をコードするからである。本開示のプライム編集因子は、部分的には、高効率及び遺伝的柔軟性を有する精密なCRISPR/Casベースのゲノム編集を行うために操作され得る、ターゲット・プライミング逆転写(TPRT)の機構に関する。TPRTは、哺乳動物非LTRレトロトランスポゾン及び細菌グループIIイントロン等の可動DNAエレメントによって用いられる。本発明者らは、本明細書において、Casタンパク質-逆転写酵素融合体又は関係するシステムを用いて、ガイドRNAによって特定のDNA配列を標的化し、標的部位に一本鎖ニックを生成し、ガイドRNAに取り入れされた操作された逆転写酵素鋳型の逆転写のためのプライマーとして、ニックが入ったDNAを用いた。しかしながら、概念はDNAポリメラーゼ構成要素として逆転写酵素を用いるプライム編集因子から始まるが、本明細書に記載のプライム編集因子は逆転写酵素に限定されず、実質的にいずれかのDNAポリメラーゼの使用を包含してもよい。実に、本明細書は、至る所で、「逆転写酵素」を有するプライム編集因子を指してもよいが、逆転写酵素は、プライム編集で働いてもよいDNAポリメラー

ゼの1つの型であるのみであるということがここで明示される。それゆえに、本明細書が「逆転写酵素」に言及するところではいつも、当業者は、いずれかの好適なDNAポリメラーゼが逆転写酵素の代わりに用いられてもよいということを了解するべきである。それゆえに、一側面において、プライム編集因子はCas9(又は同等のnapDNAbp)を含んでもよく、これは、標的DNA上の相補的なプロトスペーサにアニールするスペーサ配列を含有する特殊化したガイドRNA(すなわちPEgRNA)とそれを会合させることによって、DNA配列を標的化するようにプログラムされる。特殊化したガイドRNAは、所望の遺伝子変改を含有するDNAの置き換え鎖をコードする伸長の形態の新たな遺伝情報をもまた含有し、これは、標的部位における対応する内因性DNA鎖を置き換えるために用いられる。PEgRNAからの情報を標的DNAに移入するために、プライム編集の機序には、DNAの1つの鎖上の標的部位へニックを入れて3'ヒドロキシル基を暴露することを伴う。次いで、暴露された3'ヒドロキシル基は、直接的に標的部位へのPEgRNA上の編集をコードする伸長のDNA重合をプライムするために用いられ得る。種々の態様において、編集を含有する置き換え鎖の重合のための鋳型を提供する伸長は、RNA又はDNAから形成され得る。RNA伸長のケースでは、プライム編集因子のポリメラーゼはRNA依存性DNAポリメラーゼ(例えば逆転写酵素)であり得る。DNA伸長のケースでは、プライム編集因子のポリメラーゼはDNA依存性DNAポリメラーゼであってもよい。本明細書に開示のプライム編集因子によって形成される新たに合成された鎖(すなわち、所望の編集を含有する置き換えDNA鎖)は、所望のヌクレオチド変化(例として、1ヌクレオチド変化、欠失、若しくは挿入、又はそれらの組み合わせ)の包含を例外として、ゲノム標的配列に対して相同的である(すなわち、それと同じ配列を有する)であろう。DNAの新たに合成された(又は置き換え)鎖は一本鎖DNAフラップともまた呼ばれてもよい。これは相補的な相同的な内因性DNA鎖とのハイブリダイゼーションについて競合し、それによって対応する内因性の鎖に取って代わるであろう。ある態様において、システムは、エラーを起こしやすい逆転写酵素酵素の使用と組み合わせられ得る(例として、Cas9ドメインとの融合タンパク質として提供されるか、又はCas9ドメインに対してトランスで提供される)。エラーを起こしやすい逆転写酵素酵素は一本鎖DNAフラップの合成の間に変改を導入し得る。それゆえに、ある態様において、エラーを起こしやすい逆転写酵素は、標的DNAへのヌクレオチド変化を導入するために利用され得る。システムに用いられるエラーを起こしやすい逆転写酵素に依存して、変化はランダム又は非ランダムであり得る。ハイブリダイズした中間体(内因性DNA鎖にハイブリダイズした逆転写酵素によって合成される一本鎖DNAフラップを含む)の分解は、内因性DNAのもたらされる取って代わられたフラップの除去(例として、5'端DNAフラップエンドヌクレアーゼFEN1による)、標的DNAに対する合成された一本鎖DNAフラップのライゲーション、並びに細胞性のDNA修復及び/又は複製プロセスの結果としての所望のヌクレオチド変化の同化を包含し得る。鋳型によるDNA合成は挿入及び欠失を包含するいずれかのヌクレオチドの修飾について1ヌクレオチド精度をオファーするので、このアプローチの範囲は非常に幅広く、予見可能には、基礎研究及び処置学において無数の適用に用いられ得る。

【０２４６】

種々の態様において、プライム編集は、プライム編集ガイドRNA(PEgRNA)と複合体化した核酸プログラム可能DNA結合タンパク質(napDNAbp)と標的DNA分子(これについて、ヌクレオチド配列の変化が導入されることが望まれる)を接触させることによって作動する。様々な態様では、プライム編集ガイドRNA(PEgRNA)は、ガイドRNAの3'若しくは5'端、又はガイドRNA内の分子内位置に伸長を含み、所望のヌクレオチド変化(例として、単一ヌクレオチドの変化、挿入又は欠失)をコードする。工程(a)において、napDNAbp/伸長gRNA複合体はDNA分子と接触し、伸長gRNAはnapDNAbpを誘導して標的遺伝子座に結合させる。工程(b)では、標的遺伝子座のDNAの鎖の1つにニックが導入され(例として、ヌクレアーゼ又は化学的薬剤による)、それによって利用可能な3'端を標的遺伝子座の鎖の1つに作成する。ある態様において、ニックは、Rループ鎖に対応するDNAの鎖、すなわちガイドRNA配列にハイブリダイズされない鎖、すなわち「非標的鎖

」上に作成される。しかしながら、ニックは鎖のどちらかに導入され得る。すなわち、ニックは、Rループの「標的鎖」(すなわち、伸長されたgRNAのプロトスペーサにハイブリダイズした鎖)又は「非標的鎖」(すなわち、Rループの一本鎖部分を形成し、標的鎖に相補的な鎖)に導入され得た。工程(c)では、DNA鎖の3'端(ニックによって形成される)は、逆転写をプライムするためにガイドRNAの伸長された部分と相互作用する(すなわち、「プライム標的にプライムされたRT」)。ある態様において、3'端DNA鎖は、ガイドRNAの伸長された部分の特異的なRTプライム配列、すなわちPEgRNA上の「逆転写酵素プライム配列」又は「プライマー結合部位」にハイブリダイズする。工程(d)では、逆転写酵素(又は他の好適なDNAポリメラーゼ)が導入される。これは、プライムされた部位の3'端からプライム編集ガイドRNAの5'端の方へDNAの一本鎖を合成する。DNAポリメラーゼ(例として逆転写酵素)はnapDNAbpに融合され得るか、又は代替的にはnapDNAbpに対してトランスで提供され得る。これは、ニック部位の又はそれに隣接する内因性DNAに対してさもなければ相同的である所望のヌクレオチド変化(例として、1塩基変化、挿入、若しくは欠失、又はそれらの組み合わせ)を含む一本鎖DNAフラップを形成する。工程(e)では、napDNAbp及びガイドRNAがリリースされる。工程(f)及び(g)は一本鎖DNAフラップの分解に関し、その結果、所望のヌクレオチド変化が標的遺伝子座に組み込まれるようになる。このプロセスは、ひとたび3'一本鎖DNAフラップが内因性DNA配列に侵入及びハイブリダイズすると形成する対応する5'内因性DNAフラップを除去することによって、所望の産物形成の方へ駆動され得る。理論に束縛されるものではないが、細胞の内因性DNA修復及び複製プロセスは、ミスマッチのDNAを分解して、ヌクレオチド変化(単数又は複数)を組み込んで、所望の変改された産物を形成する。プロセスはまた、「第2の鎖ニッキング」による生成物形成に向けて推進され得る。このプロセスは次の遺伝子変化の少なくとも1以上を導入してもよい:トランスバージョン、トランジション、欠失、及び挿入。

【０２４７】

「プライム編集因子(PE)システム」又は「プライム編集因子(PE)」又は「PEシステム」又は「PE編集システム」という用語は、本明細書に記載のターゲット・プライミング逆転写(TPRT)を使用するゲノム編集の方法を伴う組成物を指し、それは、限定するものではないが、napDNAbps、逆転写酵素(又は別のDNAポリメラーゼ)、融合タンパク質(例として、napDNAbps及び逆転写酵素を含むか、又はnapDNAbps及びDNAポリメラーゼを含む)、プライム編集ガイドRNA、並びに融合タンパク質及びプライム編集ガイドRNAを含む複合体、並びに編集生成物形成に向けてプライム編集プロセスを推進するのを助けるための第2鎖ニッキング成分(例として、第2鎖sgRNA)及び5'内因性DNAフラップ除去エンドヌクレアーゼ(例として、FEN1)等の補助要素を包含する。

【０２４８】

ここまで記載された態様では、PEgRNAは、ガイドRNA(これは、それ自体が、スペーサ配列及びgRNAコア又は足場を含む)とプライマー結合部位及びDNA合成鋳型を含む5'又は3'伸長アームとを含む単一分子を構成するが、PEgRNAは2つの個々の分子の形態をもまたとってもよく、ガイドRNAと、トランスプライム編集因子RNA鋳型(tPERT)とからなる。これは、本質的に、伸長アーム(特に、プライマー結合部位及びDNA合成ドメインを包含する)及びRNA-タンパク質動員ドメイン(例として、MS2アプタマー又はヘアピン)を同じ分子上に収容する。これは、tPERT動員タンパク質(例として、MS2アプタマーに結合するMS2cpタンパク質)を含む修飾されたプライム編集因子複合体へと共局在又は動員されるようになる。

【０２４９】

プライム編集因子

用語「プライム編集因子」は、napDNAbp(例として、Cas9ニッカーゼ)及び逆転写酵素を含む融合構築物を指し、PEgRNA(又は「伸長されたガイドRNA」)の存在下で標的ヌクレオチド配列上にプライム編集を遂行することが可能である。用語「プライム編集因子」は、融合タンパク質、又はPEgRNAと複合体化された融合タンパク質、及び/又は第

2鎖ヘニックを入れるsgRNAと更に複合体化された融合タンパク質を指してもよい。いくつかの態様において、プライム編集因子はまた、本明細書に記載の通りの非編集済鎖の第2部位へのニック入れ工程へ向かうことが可能な、融合タンパク質(napDNAbpと融合した逆転写酵素)、PEgRNA、及び定例の(regular)ガイドRNAを含む複合体も指してもよい。特定の態様では、プライム編集因子(例として、PE1、PE2、又はPE3)が、ドミナントネガティブMLH1タンパク質等のDNAミスマッチ修復経路の阻害剤と共にシステムとして提供されてもよい。様々な態様では、ドミナントネガティブMLH1タンパク質等のDNAミスマッチ修復経路の阻害剤は、プライム編集因子にトランスで提供されてもよい。他の態様では、ドミナントネガティブMLH1タンパク質等のDNAミスマッチ修復経路の阻害剤は、プライム編集因子に複合体化されてもよく、例としてリンカーを介してプライム編集因子融合タンパク質にカップリングされてもよい。

【０２５０】

プライマー結合部位

「プライマー結合部位」又は「PBS」という用語は、伸長アーム(例えば、伸張アームの3'端において)の構成要素としてのPEgRNAの部分を指す。「プライマー結合部位」という用語は、非標的鎖上の配列と相補性の領域を含む伸長アームの構成要素としてのPEgRNAの一本鎖部分を指す。いくつかの態様において、プライマー結合部位は、非標的鎖におけるニック部位の上流の領域に相補的である。いくつかの態様において、プライマー結合部位は、非標的鎖におけるニック部位のすぐ上流の領域に相補的である。いくつかの態様において、プライマー結合部位は、プライム編集因子による標的配列のニッキング(例として、プライム編集因子のニッカーゼ成分、例えばCas9ニッケース)後に形成されるプライマー配列に結合することができる。プライム編集因子が標的DNA配列の1つの鎖を切断すると(例として、プライム編集因子のCasニッカーゼ構成要素)、3'端ssDNAフラップが形成され、これは、逆転写をプライミングするためにPEgRNA上のプライマー結合部位にアニーリングするプライマー配列に役立つ。いくつかの態様では、PBSは、ニック部位の二本鎖標的DNAの非標的鎖上の遊離3'端に相補的又は実質的に相補的であり、アニールし得る。いくつかの態様では、非標的鎖上の遊離3'端にアニーリングしたPBSは、標的プライミングDNA合成を開始し得る。

【０２５１】

プロトスペーサ

本明細書において用いられる用語「プロトスペーサ」はPAM(プロトスペーサ隣接モチーフ)配列に隣接するDNA上の配列(～20bp)を指す。プロトスペーサはガイドRNAのスペーサ配列と同じ配列を共有する。ガイドRNAは標的DNA上のプロトスペーサ配列の相補体(具体的には、それの1つの鎖、すなわち標的DNA配列の「非標的鎖」に対する「標的鎖」)にアニールする。いくつかの態様では、プライム編集因子のCasニッカーゼ成分が機能するためには、Casタンパク質成分自体、例としてCasタンパク質の種類に応じて変化する特定のプロトスペーサ隣接モチーフ(PAM)も必要である。例えば、S.pyogenesに由来する最も普通に用いられるCas9ヌクレアーゼは、ゲノムDNA上の標的配列の直接的に下流であると見出される非標的鎖上のNGGというPAM配列を認識する。当業者は、現況技術の文献が、場合によっては、それを「スペーサ」と指すよりもむしろ、ガイドRNAそれ自体の上の～20-nt標的特異的ガイド配列として「プロトスペーサ」を指すということを了解するであろう。それゆえに、いくつかのケースでは、本明細書において用いられる用語「プロトスペーサ」は用語「スペーサ」と交換可能に用いられてもよい。「プロトスペーサ」又は「スペーサ」どちらかの出現の周囲の記載という文脈は、用語がgRNA又はDNA標的を参照しているかどうかについて読み手に情報提供することを助けるであろう。

【０２５２】

プロトスペーサ隣接モチーフ(PAM)

本明細書において用いられる用語「プロトスペーサ隣接配列」又は「PAM」は、Cas9ヌクレアーゼの重要な標的化構成要素であるおよそ2-6塩基対のDNA配列を指す。典型

的には、PAM配列はどちらかの鎖上にあり、Cas9によってカットされる部位の5'→3'方向においては下流である。標準的なPAM配列(すなわち、Streptococcus pyogenesのCas9ヌクレアーゼ又はSpCas9に会合されるPAM配列)は5'-NGG-3'であり、「N」は2つのグアニン(「G」)核酸塩基によって後続されるいずれかの核酸塩基である。異なるPAM配列が異なる生物からの異なるCas9ヌクレアーゼ又は同等タンパク質と関連され得る。加えて、いずれかの所与のCas9ヌクレアーゼ、例としてSpCas9は、ヌクレアーゼが代替的なPAM配列を認識するようにしてヌクレアーゼのPAM特異性を変改するように修飾されてもよい。

【０２５３】

例えば、配列番号2の標準的なSpCas9アミノ酸配列を参照して、PAM配列は1つ以上の変異を導入することによって修飾され得る。(a)PAM特異性をNGAN又はNGNGへと変改するD1135V、R1335Q、及びT1337R「VQRバリアント」、(b)PAM特異性をNGAGへと変改するD1135E、R1335Q、及びT1337R「EQRバリアント」、並びに(c)PAM特異性をNGCGへと変改するD1135V、G1218R、R1335E、及びT1337R「VRERバリアント」を包含する。加えて、標準的なSpCas9のD1135Eバリアントはなおを認識するが、それは野生型SpCas9タンパク質と比較して選択的である。

【０２５４】

異なる細菌種からのCas9酵素(すなわち、Cas9オルソログ)は様々なPAM特異性を有し得るということもまた了解されるであろう。例えば、Staphylococcus aureusからのCas9(SaCas9)はNGRRT又はNGRRNを認識する。加えて、Neisseria meningitisからのCas9(NmCas)はNNNNGATTを認識する。別の例では、Streptococcus thermophilisからのCas9(StCas9)はNNAGAAWを認識する。なお別の例では、Treponema denticolaからのCas9(TdCas)はNAAAACを認識する。これらは例であって、限定することを意味されない。更に、非SpCas9が種々のPAM配列に結合するということは了解されるであろう。これは、好適なSpCas9 PAM配列が所望の標的のカットされる部位に存在しないときにそれらを有用にする。更にその上、非SpCas9は、それらをSpCas9よりも有用にする他の特徴を有してもよい。例えば、Staphylococcus aureusからのCas9(SaCas9)はSpCas9よりも約1キロベース小さい。そのため、それはアデノ随伴ウイルス(AAV)にパッケージングされ得る。Shah et al.,「Protospacer recognition motifs:mixed identities and functional diversity,」RNA Biology,10(5):891-899の更なる参照がなされてもよい(これは参照によって本明細書に組み込まれる)。

【０２５５】

逆転写酵素

用語「逆転写酵素」はRNA依存性DNAポリメラーゼとして特徴付けられるポリメラーゼのあるクラスを記述する。全ての公知の逆転写酵素はRNA鋳型からDNA転写物を合成するためにはプライマーを要求する。歴史的には、逆転写酵素は主としてmRNAをcDNAに転写するために用いられている。これは次いで更なる操作のためにベクター上にクローニングされ得る。トリ骨髄芽球症(myoblastosis)ウイルス(AMV)逆転写酵素は最初の広く用いられるRNA依存性DNAポリメラーゼであった(Verma,Biochim.Biophys.Acta 473:1(1977))。酵素は、5'-3'RNA指令型DNAポリメラーゼ活性、5'-3'DNA指令型DNAポリメラーゼ活性、及びRNase H活性を有する。RNase HはRNA-DNAハイブリッドのRNA鎖に特異的なプロセッシブな5'及び3'リボヌクレアーゼである(Perbal,A Practical Guide to Molecular Cloning,New York:Wiley&Sons(1984))。公知のウイルス逆転写酵素はプルーフリーディングにとって必要な3'-5'エキソヌクレアーゼ活性を欠くので、転写のエラーは逆転写酵素によって修正され得ない(Saunders and Saunders,Microbial Genetics Applied to Biotechnology,London:Croom Helm(1987))。AMV逆転写酵素の活性及びその関連するRNase H活性の詳細な研究は、Berger et al.,Biochemistry 22:2365-2372(1983)によって提示されている。分子生物学に鋭意用いられる別の逆転写酵素はモロニーマウス白血病ウイルス(M-MLV)を起

源とする逆転写酵素である。例として、Gerard,G.R.,DNA 5:271-279(1986)及びKotewicz,M.L.,et al.,Gene 35:249-258(1985)を参照。RNase H活性を実質的に欠くM-MLV逆転写酵素もまた記載されている。例としてU.S.Pat.No.5,244,797を参照。本発明はいずれかのかかる逆転写酵素又はそれらのバリアント若しくは変異体の使用を企図する。

【０２５６】

加えて、本発明は、エラーを起こしやすい、すなわちエラーを起こしやすい逆転写酵素と呼ばれてもよい逆転写酵素、又は重合の間にヌクレオチドの高忠実性組み込みを支持しない逆転写酵素の使用を企図する。ガイドRNAと取り入れされたRT鋳型に基づく一本鎖DNAフラップの合成の間に、エラーを起こしやすい逆転写酵素は、RT鋳型配列とミスマッチである1以上のヌクレオチドを導入し得、それによって、一本鎖DNAフラップの誤りがちな重合によってヌクレオチド配列に変化を導入する。次いで、一本鎖DNAフラップの合成の間に導入されるこれらのエラーは、対応する内因性標的鎖に対するハイブリダイゼーション、取って代わられた内因性の鎖の除去、ライゲーション、並びに次いで内因性DNA修復及び/又は配列決定プロセスのもう1つのラウンドによって、二本鎖分子上に取り入れられるようになる。

【０２５７】

逆転写

本明細書において用いられる用語「逆転写」は、酵素がRNAを鋳型として用いてDNA鎖(つまり、相補的なDNA又はcDNA)を合成する能力を指示する。いくつかの態様では、逆転写は「エラーを起こしやすい逆転写」であり得る。これは、それらのDNA重合活性がエラーを起こしやすい、ある種の逆転写酵素の特性を指す。

【０２５８】

タンパク質、ペプチド、及びポリペプチド

用語「タンパク質」、「ペプチド」、及び「ポリペプチド」は本明細書中、互換的に使用され、ペプチド(アミド)結合によって一緒に連結されたアミノ酸残基の重合体を指す。用語は、いずれのサイズ、構造、若しくは機能の、タンパク質、ペプチド、又はポリペプチドを指す。典型的には、タンパク質、ペプチド、又はポリペプチドは、少なくとも3アミノ酸長であろう。タンパク質、ペプチド、又はポリペプチドは、個々のタンパク質又はタンパク質の一群を指してもよい。タンパク質、ペプチド又はポリペプチド中のアミノ酸の1つ以上は、例えば、炭水化物基、ヒドロキシル基、リン酸基、ファルネシル基、イソファルネシル基、脂肪酸基、コンジュゲーション、官能化又は他の修飾のためのリンカー等の化学的実体の添加によって修飾されてもよい。タンパク質、ペプチド又はポリペプチドはまた、単一分子であってもよく、又は多分子複合体であってもよい。タンパク質、ペプチド、又はポリペプチドは、天然に存在するタンパク質又はペプチドのただのフラグメントであってもよい。タンパク質、ペプチド、又はポリペプチドは、天然に存在するもの、組換え体、又は合成物、又はいずれのそれらの組み合わせであってもよい。本明細書に提供されるタンパク質のいずれも、当該技術分野において知られているいずれの方法によって産生されてもよい。例えば、本明細書に提供されるタンパク質は、ペプチドリンカーを含む融合タンパク質に特に適した、組換えタンパク質の発現及び精製を介して産生されてもよい。組換えタンパク質の発現及び精製のための方法は周知であり、Green and Sambrook,Molecular Cloning:A Laboratory Manual(4th ed.,Cold Spring Harbor Laboratory Press,Cold Spring Harbor,N.Y.(2012)(これらの内容全体は参照により本明細書に組み込まれる))によって記載されるものを包含する。

【０２５９】

サイレント変異

本明細書で使用される場合、「サイレント変異」という用語は、核酸分子の表現型、又はタンパク質をコードする場合にそれが産生するタンパク質に影響を及ぼさない核酸分子の変異を指す。サイレント変異は、核酸のコード領域(すなわち、タンパク質をコードする遺伝子のセグメント)に存在し得るか、又は核酸の非コード領域に存在し得る。核酸配

列、例として標的DNA配列又は標的配列にインストールされるDNA合成鋳型配列におけるサイレント変異は、核酸配列によってコードされるアミノ酸配列の発現又は機能、あるいは標的核酸配列の他の機能的特徴をもたらさないヌクレオチド変化であってもよい。コード領域にサイレント変異が存在する場合、それらは同義変異であってもよい。同義変異は、遺伝子によって産生されるタンパク質の対応するアミノ酸残基が修飾されないような、遺伝子内のある塩基の別の塩基への置換を指す。これは、特定の生物において同じアミノ酸をコードする複数の異なるコドンを可能にする遺伝暗号の冗長性に起因する。サイレント突然変異が非コード領域又はコード領域と非コード領域との接合部(例として、イントロン/エクソン接合部)にある場合、それは核酸分子のいかなる生物学的特性にも影響を及ぼさない領域(例として、スプライシング、遺伝子調節、RNA寿命等)にあってもよい。サイレント変異は、例えば、本明細書に記載のMMR経路による編集の修正を回避するためにプライム編集を使用して標的ヌクレオチド配列に対して行われる編集の長さを増加させるために有用であってもよい。ある特定の態様において、インストールされるサイレント変異の数は、1つ、又は2つ、又は3つ、又は4つ、又は5つ、又は6つ、又は7つ、又は8つ、又は9つ、又は10以上であってもよい。少なくとも2つのサイレント変異を伴う特定の他の態様では、サイレント変異は、意図された編集部位から1、又は2、又は3、又は4、又は5、又は6、又は7、又は8、又は9、又は10、又は11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、又は25ヌクレオチド以内にインストールされてもよい。

【０２６０】

スペーサ配列

本明細書で使用される場合、ガイドRNA又はPEgRNAに関連する「スペーサ配列」という用語は、標的DNA配列中のプロトスペーサ配列と同じ配列を共有するヌクレオチド配列を含有する約20ヌクレオチド(例として、16、17、18、19、20、21、22、23又は24ヌクレオチド)のガイドRNA又はPEgRNAの部分を指す。スペーサ配列は、プロトスペーサ配列の相補体にアニールして、標的部位にssRNA/ssDNAハイブリッド構造及び内因性DNA鎖の対応するRループssDNA構造を形成する。

【０２６１】

標的部位

用語「標的部位」は、本明細書に開示のプライム編集因子(PE)によって編集される核酸分子上の配列を指す。標的部位は、編集される核酸分子内の内因性配列、例として、DNA合成テンプレート上に存在するインストールされる1つ以上のヌクレオチド編集を除いて(及びDNA合成テンプレートがチミンの代わりにウラシルを含有することを除いて)DNA合成テンプレートの配列と同一である標的ゲノムの内因性ゲノム配列、又はDNA合成テンプレート上に存在するインストールされる1つ以上のヌクレオチド編集の位置における1つ以上のミスマッチを除いてDNA合成テンプレートと相補的な非標的鎖上の対応する内因性配列を指してもよい。更に、標的部位はまた、プライム編集因子(PE)及びgRNAの複合体が結合する核酸分子上の配列を指してもよい。

【０２６２】

バリアント

本明細書に使用されるとき、用語「バリアント」は、天然に存在するものから逸脱したパターンを有する属性(qualities)を呈するものを意味するとして解釈されるはずであり、例として、バリアントCas9は、野生型Cas9アミノ酸配列と比較してアミノ酸残基中に1以上の変化を含むCas9である。用語「バリアント」は、参照配列と少なくとも75%、又は少なくとも80%、又は少なくとも85%、又は少なくとも90%、又は少なくとも95%、又は少なくとも99%のパーセント同一性を有し、参照配列と同じか又は実質的に同じ機能活性(単数若しくは複数)を有する、相同のタンパク質を包括する(encompasses)。用語はまた、参照配列の突然変異体、トランケーション体(truncations)、又はドメインであって、参照配列と同じか又は実質的に同じ機能活性(単数若しくは複数)を呈示するものも包括する。

【０２６３】
ベクター
用語「ベクター」は、本明細書に使用されるとき、着目する遺伝子をコードするよう修飾され得る核酸であって、宿主細胞中へ入って宿主細胞内で突然変異又は複製する(次いでベクターの複製形態を別の宿主細胞中へ移す)ことができる核酸を指す。例示の好適なベクターは、レトロウイルスベクター又はバクテリオファージ及び繊維状ファージ、及び接合性プラスミド等の、ウイルスベクターを包含する。追加の好適なベクターは、本開示に基づき当業者に明らかであろう。
【０２６４】
特定の態様の詳細な説明
本開示は、標的部位のプライム編集を行いながらDNAミスマッチ修復経路を阻害することによって、改善された編集効率及び/又は低減されたインデル形成を有するプライム編集のための組成物及び方法を提供する。本発明者らは、驚くべきことに、プライム編集の編集効率が、DNAミスマッチ修復(MMR)系の1つ以上の機能がプライム編集中に阻害され、阻止され、又はそうでなければ不活性化されるときに有意に増加(例として、2倍増加、3倍増加、4倍増加、5倍増加、6倍増加、7倍増加、8倍増加、9倍増加、10倍増加、11倍増加、12倍増加、13倍増加、14倍増加、15倍増加、16倍増加、17倍増加、18倍増加、19倍増加、20倍増加、21倍増加、22倍増加、23倍増加、24倍増加、26倍増加、27倍増加、28倍増加、29倍増加、30倍増加、31倍増加、32倍増加、33倍増加、34倍増加、35倍増加、36倍増加、37倍増加、38倍増加、39倍増加、40倍増加、41倍増加、42倍増加、43倍増加、44倍増加、45倍増加、46倍増加、47倍増加、48倍増加、49倍増加、50倍増加、51倍増加、52倍増加、53倍増加、54倍増加、55倍増加、56倍増加、57倍増加、58倍増加、59倍増加、60倍増加、61倍増加、62倍増加、63倍増加、64倍増加、65倍増加、66倍増加、67倍増加、68倍増加、69倍増加、70倍増加、71倍増加、72倍増加、73倍増加、74倍増加、75倍増加、76倍増加、77倍増加、78倍増加、79倍増加、80倍増加、81倍増加、82倍増加、83倍増加、84倍増加、85倍増加、86倍増加、87倍増加、88倍増加、89倍増加、90倍増加、91倍増加、92倍増加、93倍増加、94倍増加、95倍増加、96倍増加、97倍増加、98倍増加、99倍増加、100倍以上増加)されてもよいことを見出した。加えて、本発明者らは、驚くべきことに、プライム編集から生じるインデル形成の頻度が、DNAミスマッチ修復(MMR)系の1つ以上の機能がプライム編集中に阻害されるか、阻止されるか、又は他の様態で不活性化されるとき、有意に低下してもよい(例として、2倍の減少、3倍の減少、4倍の減少、5倍の減少、6倍の減少、7倍の減少、8倍の減少、9倍の減少、又は10倍の減少又はそれ以下)ことを見出した。
【０２６５】
本開示は、プライム編集の効率及び/又は特異性が細胞自身のDNAミスマッチ修復(MMR)DNA修復経路によって影響を受けるという驚くべき発見に関する。本明細書に記載されるように(例として、実施例1において)、本発明者らは、一態様では「プライム編集結果のためのプールされたCRISPRiスクリーニング」と呼ばれる新規な遺伝子スクリーニング方法を開発し、プライム編集の効率及び/又は特異性に影響を及ぼすものとして、MMRを包含する様々な遺伝子決定の同定をもたらした。したがって、一側面では、本開示は、MMRの効果を阻害及び/又は回避し、それによってプライム編集の効率及び/又は特異性を高めるための手段を含む新規なプライム編集システムを提供する。一態様では、本開示は、限定するものではないが、ドミナントネガティブMLH1タンパク質(すなわち、「MLH1dn」)等のドミナントネガティブMMRタンパク質等のMMR阻害タンパク質を含むプライム編集システムを提供する。別の態様において、プライム編集システムは、意図される編集の近くに1つ以上のサイレント変異をインストールすることを含み、それにより、MLH1dn等のMMR阻害タンパク質が存在しない場合であっても、意図される編集がMMR認識を回避することを可能にする。別の側面では、本開示は、プライム編集の効率及び/又は特異性に影響を及ぼすMMR等の遺伝子決定基を同定するための新規な遺伝

子スクリーニングを提供する。なお更なる側面では、本開示は、本明細書に記載の改良されたプライム編集システムをコードする核酸構築物を提供する。他の側面における開示はまた、本明細書中に記載される改良されたプライム編集システムをコードする核酸を含むベクター(例として、AAV又はレンチウイルスベクター)を提供する。更に他の側面では、本開示は、本明細書に記載の改良されたプライム編集システムを含む細胞を提供する。本開示はまた、他の側面では、核酸及び/又はベクター構築物、ガイドRNA、pegRNA、細胞(例として、CRISPRi細胞)、並びに本明細書に開示される遺伝子スクリーニングを行うための他の試薬及び/又は材料を包含する遺伝子スクリーニングの成分を提供する。更に他の側面では、本開示は、本明細書に記載の改良されたプライム編集システムを含み、遺伝子療法、mRNA送達、ウイルス様粒子送達又はリボ核タンパク質(RNP)送達等の任意の適切な手段によって細胞、組織又は生物に投与することができる組成物及びキット、例として医薬組成物を提供する。更に別の側面では、本開示は、改良されたプライム編集システムを使用して、標的核酸分子、例としてゲノム遺伝子座に1つ以上の編集をインストールする方法を提供する。更に別の側面では、本開示は、改良されたプライム編集システムを使用して疾患又は障害を治療して、標的核酸分子、例として1つ以上の疾患を引き起こす突然変異を含むゲノム遺伝子座における1つ以上の遺伝子変化(例として、単一の多型)を修正又はさもなければ修復する方法を提供する。

【０２６６】

一態様では、MLH1タンパク質は、阻害されるか、ブロックされるか、又はそうでなければ不活性化される。他の態様では、PMS2(又はMutLアルファ)、PMS1(又はMutLベータ)、MLH3(又はMutLガンマ)、MutSアルファ(MSH2-MSH6)、MutSベータ(MSH2-MSH3)、MSH2、MSH6、PCNA、RFC、EXO1、POLδ、及びPCNAを包含するがこれらに限定されない、MMR系の他のタンパク質が阻害、遮断、又は不活性化される。阻害は、阻害剤(例として、抗体若しくは小分子阻害剤、又はタンパク質の機能を破壊、遮断若しくは別の場合では不活性化するタンパク質のドミナントネガティブバリアント、例としてMLH1のドミナントネガティブ形態)でタンパク質を阻害することを伴ってもよい。阻害はまた、タンパク質分解(例として、MLH1のPROTACベースの分解)、転写レベルの阻害(例として、MLH1転写物の翻訳のsiRNA転写物分解/遺伝子サイレンシング又はマイクロRNAに基づく阻害)、又は遺伝子レベルでの阻害(すなわち、MLH1遺伝子の発現を不活性化若しくは低下させる変異をMLH1遺伝子(又は調節領域)にインストールすること、又はコードされたMLH1産物の活性を不活性化、遮断若しくは最小化する変異をインストールすること)等の任意の他の適切な手段を伴ってもよい。更に、本開示は、プライム編集因子(例として、逆転写酵素に融合したCas9ニッカーゼ等の、napDNAbpとポリメラーゼとを含む融合タンパク質として送達される)がDNAミスマッチ修復経路の任意の阻害剤と一緒に投与されてもよいことを企図する。

【０２６７】

したがって、本開示は、プライム編集によって核酸分子を編集するための方法であって、核酸分子をプライム編集因子、pegRNA、及びDNAミスマッチ修復経路の阻害剤と接触させ、それによって編集効率を高め、及び/又はインデル形成を低下させて、標的部位に核酸分子に対する1つ以上の修飾をインストールすることを伴う、方法を提供する。本開示は更に、napDNAbpをコードする核酸配列、ポリメラーゼ、及びDNAミスマッチ修復経路の阻害剤を含むプライム編集によってDNA標的部位を編集するためのポリヌクレオチドを提供し、ここでnapDNAbp及びポリメラーゼは、編集効率の向上及び/又はインデル形成の低下を伴ってDNA標的部位に1つ以上の修飾をインストールするpegRNAの存在下で可能である。本開示は更に、本開示の組成物及びポリヌクレオチドを含むベクター、細胞及びキット、並びにそのようなベクター、細胞及びキットを作製する方法、並びにそのような組成物、ポリヌクレオチド、ベクター、細胞及びキットをin vitro、ex vivo(例として、体外の細胞を修飾する細胞ベースの治療中に)及びin vivoで細胞に送達する方法を提供する。

【０２６８】

ＭＭＲ経路

上に示されるように、本開示は、プライム編集の効率及び/又は特異性が細胞自身のＤＮＡミスマッチ修復(ＭＭＲ)ＤＮＡ修復経路によって影響されるという観察に関する。ＤＮＡミスマッチ修復(ＭＭＲ)は、ゲノム安定性の維持において重要な役割を果たす高度に保存された生物学的経路である(例として、図８Ａ及び図８Ｂを参照)。Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ ｃｏｌｉ ＭｕｔＳ及びＭｕｔＬ並びにそれらの真核生物ホモログ、それぞれＭｕｔＳα及びＭｕｔＬαは、ＭＭＲ関連ゲノム維持における重要なプレイヤーである。様々な側面では、本開示は、ＤＮＡミスマッチ修復(ＭＭＲ)システムを阻害、遮断、又はそうでなければ不活性化する任意の適切な手段を企図し、それは、遺伝子レベルで、例として、ＭＭＲシステムのタンパク質をコードする遺伝子(複数可)に1つ以上の突然変異を導入することによって、ＭＭＲシステムの1つ以上の重要なタンパク質を不活性化することを包含するが、これらに限定されない。そのようなタンパク質は、ＭＬＨ１、ＰＭＳ２(又はＭｕｔＬアルファ)、ＰＭＳ１(又はＭｕｔＬベータ)、ＭＬＨ３(又はＭｕｔＬガンマ)、ＭｕｔＳアルファ(ＭＳＨ２-ＭＳＨ６)、ＭｕｔＳベータ(ＭＳＨ２-ＭＳＨ３)、ＭＳＨ２、ＭＳＨ６、ＰＣＮＡ、ＲＦＣ、ＥＸＯ１、ＰＯＬδ及びＰＣＮＡを包含するが、これらに限定されない。そのような天然に存在するタンパク質及びそのバリアントのヌクレオチド及びアミノ酸配列は、当技術分野で知られている。例示の配列は次の通りである:本開示は、該ＭＭＲタンパク質又はそのバリアントの1つ以上の阻害、遮断、又は他の方法での不活性化がＭＭＲ経路の阻害、遮断、又は不活性化をもたらす限り、そのようなＭＭＲタンパク質の任意の野生型又は天然に存在するバリアント、及びそのようなＭＭＲタンパク質の任意の操作されたバリアント(単一又は複数のアミノ酸置換、欠失、挿入、再編成又は融合を包含する)を包含する、ＭＭＲを伴う任意の既知のタンパク質(「ＭＭＲタンパク質」)を不活性化する任意の阻害剤、遮断剤、ノックダウン戦略、又は他の手段の使用を受け入れる。任意の1つ以上のＭＭＲタンパク質又はバリアントの阻害、遮断、又は不活性化は、遺伝子レベル(例として、ＭＭＲタンパク質又はそのバリアントを不活性化する突然変異を導入すること等、1つ以上のＭＭＲタンパク質をコードする遺伝子において)、転写レベル(例として、転写ノックダウンによって)、翻訳レベル(例として、それらの同族転写物からの1つ以上のＭＭＲタンパク質の翻訳を遮断することによって)、又はタンパク質レベルで適用される任意の適切な手段によるものであってもよい(例として、阻害剤(例として、小分子、抗体、ドミナントネガティブタンパク質バリアント)の投与、又は標的化タンパク質分解(例として、ＰＲＯＴＡＣベースの分解)による)。

【０２６９】

一側面では、本開示は、ＭＬＨ１又はそのバリアントを阻害、遮断、又は不活性化することによって、プライム編集中にＤＮＡミスマッチ修復(ＭＭＲ)系を更に阻害することを含む、改良されたプライム編集方法を提供する。

【０２７０】

理論に束縛されるものではないが、ＭＬＨ１は、ＰＭＳ２とヘテロ二量体化して、複製後ＤＮＡミスマッチ修復系(ＭＭＲ)の成分であるＭｕｔＬアルファを形成する重要なＭＭＲタンパク質である。ＤＮＡ修復は、ＭｕｔＳアルファ(ＭＳＨ２-ＭＳＨ６)又はＭｕｔＳベータ(ＭＳＨ２-ＭＳＨ３)がｄｓＤＮＡミスマッチに結合することによって開始され、次いでＭｕｔＬアルファがヘテロ二本鎖に動員される。ＲＦＣ及びＰＣＮＡの存在下でのＭｕｔＬ-ＭｕｔＳ-ヘテロ二本鎖三元複合体の構築は、ＰＭＳ２のエンドヌクレアーゼ活性を活性化するのに十分である。これは、ミスマッチの近くに一本鎖切断を導入し、したがって、エキソヌクレアーゼＥＸＯ１がミスマッチを含有する鎖を分解するための新しい侵入点を生成する。ＤＮＡメチル化は、切断を防止し、したがって、新たに変異したＤＮＡ鎖のみが修正されることを保証する。ＭｕｔＬアルファ(ＭＬＨ１-ＰＭＳ２)は、ＤＮＡポリメラーゼＩＩＩのクランプローダサブユニットと物理的に相互作用し、ＭＭＲの部位にＤＮＡポリメラーゼＩＩＩを動員する役割を果たしてもよいことを示唆している。細胞周期停止を誘導し、主要なＤＮＡ損傷の場合にアポトーシスをもたらし得るプロセスであるＤＮＡ損傷シグナル伝達にも関与する。ＭＬＨ１はまた、ＭＬＨ３とヘテロ二量体化してＭｕｔＬガンマを形成し、これは、分裂において役割を果たす。

【０２７１】
「標準的な」ヒトＭＬＨ１アミノ酸配列は、配列番号２０４によって表される。
【０２７２】
ＭＬＨ１はまた、標準的な配列の残基１～２４１が欠損しているという点で標準的な配列とは異なる、Ｐ４０６９２-２(配列番号２０５)を包含する、他のヒトアイソフォームを包含してもよい。
【０２７３】
ＭＬＨ１はまた、Ｐ４０６９２-３(配列番号２０７)として公知の第３の公知のアイソフォームを包含してもよく、これは、ＭＳＦＶＡＧＶＩＲＲ…ＡＳＩＳＴＹＧＦＲＧ(配列番号２０６)の)残基１～１０１がＭＡＦで置換されているという点で標準的な配列とは異なる。
【０２７４】
ＭＭＲ阻害剤及びＭＭＲ阻害方法
本開示は、プライム編集によって核酸分子を編集するための方法であって、核酸分子をプライム編集因子、ｐｅｇＲＮＡ、及びＤＮＡミスマッチ修復経路の阻害剤と接触させ、それによって編集効率を高め、及び/又はインデル形成を低下させて、標的部位に核酸分子に対する１つ以上の修飾をインストールすることを伴う、方法を提供する。したがって、本開示は、ＭＭＲを阻害するための任意の適切な手段を企図する。一態様では、本開示は、有効量のＭＭＲ経路の阻害剤を投与することを受け入れる。様々な態様では、ＭＭＲ経路は、遺伝子レベル(例としてＭＭＲタンパク質又はそのバリアントを不活性化する突然変異を導入する等、１つ以上のＭＭＲタンパク質をコードする遺伝子において)、転写レベル(例として、転写ノックダウンによって)、翻訳レベル(例として、それらの同族転写物からの１つ以上のＭＭＲタンパク質の翻訳を遮断することによって)又はタンパク質レベル(例として、阻害剤の適用(例として、小分子、抗体、ドミナントネガティブタンパク質パートナー)又は標的化タンパク質分解(例として、ＰＲＯＴＡＣベースの分解)で任意の１つ以上のＭＭＲタンパク質又はバリアントを阻害、遮断又は不活性化することによって阻害されてもよい。本開示はまた、ＭＭＲ阻害剤を提供する必要なしに、ＭＭＲ経路による修正を回避する核酸分子への修飾をインストールするように設計されたプライム編集の方法を企図する。
【０２７５】
本発明者らは、エラーを起こしやすい二本鎖ＤＮＡ切断を必要とせずにゲノムＤＮＡ配列の挿入、欠失又は置換を可能にするプライム編集を開発した。本開示はここで、プライム編集中のＭＭＲ経路(例として、ＭＬＨ１を包含するＭＭＲ経路タンパク質を阻害、遮断又は不活性化することによって)の遮断、阻害、又は不活性化を伴うプライム編集の改善された方法を提供し、それによって驚くべきことに、そのようにすることは編集効率の増加及びインデル形成の減少をもたらす。本明細書で使用される場合、プライム編集「中」は、ＭＭＲ経路(例として、ＭＬＨ１の阻害を標的化することによって)を遮断する、阻害する、又は不活性化する工程の前、同時に、又は後にプライム編集工程が適用され得るように、任意の適切な一連の事象を包含することができる。
【０２７６】
プライム編集は、Ｃａｓ９を標的ゲノム部位に向かわせ、所望の編集をインストールするための情報をコードする操作されたプライム編集ガイドＲＮＡ(ｐｅｇＲＮＡ)と対になった操作されたＣａｓ９ニッカーゼ-逆転写酵素融合タンパク質(例として、ＰＥ１又はＰＥ２)を使用する。プライム編集は、多段階の編集プロセスを介して進行する:1)Ｃａｓ９ドメインは、ｐｅｇＲＮＡのスペーサ配列によって特定される標的ゲノムＤＮＡ部位に結合し、標的ゲノムＤＮＡ部位にニックを入れる;2)逆転写酵素ドメインは、逆転写のための鋳型としてｐｅｇＲＮＡ上の操作された伸長を使用して編集されたＤＮＡ鎖の合成を開始するためのプライマーとしてニックの入ったゲノムＤＮＡを使用する-これは編集されたＤＮＡ配列を含有する一本鎖３'フラップを生成する;3)細胞ＤＮＡ修復は、編集された3'フラップによる侵入を介して生じる5'フラップ種の置換、元のＤＮＡ配列を含む5'フラップの切除、及び編集されたＤＮＡ鎖を組み込むための新しい3'フラップのライゲーションによって3'フラップ中間体を分

解し、1つの編集された鎖と1つの編集されていない鎖のヘテロ二本鎖を形成する;並びに4)細胞DNA修復は、編集された鎖を修復のための鋳型として使用してヘテロ二本鎖内の編集されていない鎖を置換し、編集プロセスを完了する。

【０２７７】

所望の編集の効率的な組み込みは、新たに合成された3'フラップがゲノムDNA部位に相同な配列の一部を含むことを必要とする。この相同性により、編集された3'フラップは、DNA二重鎖への組み込みに関して内因性DNA鎖(対応する5'フラップ)と競合することが可能になる。編集された3'フラップは内因性5'フラップよりも少ない配列相同性を含むので、競合は5'フラップ鎖を優先すると予想される。したがって、プライム編集の効率における潜在的な制限要因は、編集を含有する3'フラップが5'フラップストランドに効果的に侵入し変位しないことであってもよい。更に、成功した3'フラップの浸潤及び5'フラップの除去は、二本鎖DNAゲノムの一方の鎖に編集を組み込むだけである。編集の永続的なインストールは、編集された鎖を鋳型として使用して未編集の相補的DNA鎖を置換するための細胞DNA修復を必要とする。二次sgRNA(PE3系)を使用して編集に隣接する未編集の鎖にニックを導入することによって、編集された鎖よりも未編集の鎖の置換を促進するように細胞が作製され得るが(上の工程4)、このプロセスは依然としてDNA修復の第2段階に依存する。

【０２７８】

本開示は、DNAミスマッチ修復(ＭＭＲ)系を更に阻害すること、遮断すること、又はそうでなければ不活性化することを含む、プライム編集に対する修飾されたアプローチを記載する。いくつかの態様では、ＭＭＲ阻害剤は、プライム編集システムの他の成分と共に標的核酸に提供され、例えば、siRNA等の外因性ＭＭＲ阻害剤は、標的核酸を含む細胞に提供され得る。いくつかの態様では、プライム編集システム構成要素、例として、pegRNAは、阻害剤を提供する必要なしに、ＭＭＲ系を回避する修飾を標的核酸にインストールするように設計される。特定の態様では、DNAミスマッチ修復(ＭＭＲ)系の、ＭＬＨ1、ＰＭＳ2(又はＭｕｔＬアルファ)、ＰＭＳ1(又はＭｕｔＬベータ)、ＭＬＨ3(又はＭｕｔＬガンマ)、ＭｕｔＳアルファ(ＭＳＨ2-ＭＳＨ6)、ＭｕｔＳベータ(ＭＳＨ2-ＭＳＨ3)、ＭＳＨ2、ＭＳＨ6、ＰＣＮＡ、ＲＦＣ、ＥＸＯ1、ＰＯＬδ、及びＰＣＮＡを包含するがこれらに限定されないＭＭＲ系の1つ以上のタンパク質が阻害、遮断、又は他の方法で不活性化され得る。本開示は、例として、ＭＭＲ系のタンパク質をコードする遺伝子、例として、ＭＬＨ1、ＰＭＳ2(又はＭｕｔＬアルファ)、ＰＭＳ1(又はＭｕｔＬベータ)、ＭＬＨ3(又はＭｕｔＬガンマ)、ＭｕｔＳアルファ(ＭＳＨ2-ＭＳＨ6)、ＭｕｔＳベータ(ＭＳＨ2-ＭＳＨ3)、ＭＳＨ2、ＭＳＨ6、ＰＣＮＡ、ＲＦＣ、ＥＸＯ1、ＰＯＬδ及びＰＣＮＡに1つ以上の突然変異を導入することによる、遺伝子レベルでのＭＭＲ系の1つ以上の重要なタンパク質の不活性化を包含するが、これらに限定されない、DNAミスマッチ修復(ＭＭＲ)系を阻害するか、阻止するか、そうでなければ不活性化する任意の適切な手段を企図する。

【０２７９】

したがって、一側面では、本開示は、DNAミスマッチ修復(ＭＭＲ)系を遮断、阻害、又は他の方法で不活性化しながら、プライム編集を使用してヌクレオチド分子(例として、ゲノム)を編集するための方法を提供する。

【０２８０】

別の側面では、本開示は、ＭＭＲ系のタンパク質、例としてＭＬＨ1、ＰＭＳ2(又はＭｕｔＬアルファ)、ＰＭＳ1(又はＭｕｔＬベータ)、ＭＬＨ3(又はＭｕｔＬガンマ)、ＭｕｔＳアルファ(ＭＳＨ2-ＭＳＨ6)、ＭｕｔＳベータ(ＭＳＨ2-ＭＳＨ3)、ＭＳＨ2、ＭＳＨ6、ＰＣＮＡ、ＲＦＣ、ＥＸＯ1、ＰＯＬδ、及びＰＣＮＡを遮断、阻害、又はそうでなければ不活性化しながら、プライム編集を使用してヌクレオチド分子(例として、ゲノム)を編集するための方法を提供する。

【０２８１】

一側面では、本開示は、ＭＬＨ1又はそのバリアントを阻害、遮断、又は不活性化することによって、プライム編集中にDNAミスマッチ修復(ＭＭＲ)系を更に阻害することを含む、改良されたプライム編集方法を提供する。理論に束縛されるものではないが、ＭＬＨ

1は、PMS2とヘテロ二量体化して、複製後DNAミスマッチ修復系(MMR)の成分であるMutLアルファを形成する重要なMMRタンパク質である。DNA修復は、MutSアルファ(MSH2-MSH6)又はMutSベータ(MSH2-MSH3)がdsDNAミスマッチに結合することによって開始され、次いでMutLアルファがヘテロ二本鎖に動員される。RFC及びPCNAの存在下でのMutL-MutS-ヘテロ二本鎖三元複合体の構築は、PMS2のエンドヌクレアーゼ活性を活性化するのに十分である。これは、ミスマッチの近くに一本鎖切断を導入し、したがって、エキソヌクレアーゼEXO1がミスマッチを含有する鎖を分解するための新しい侵入点を生成する。DNAメチル化は、切断を防止し、したがって、新たに変異したDNA鎖のみが修正されることを保証する。MutLアルファ(MLH1-PMS2)は、DNAポリメラーゼIIIのクランプローダサブユニットと物理的に相互作用し、MMRの部位にDNAポリメラーゼIIIを動員する役割を果たしてもよいことを示唆している。細胞周期停止を誘導し、主要なDNA損傷の場合にアポトーシスをもたらし得るプロセスであるDNA損傷シグナル伝達にも関与する。MLH1はまた、MLH3とヘテロ二量体化してMutLガンマを形成し、これは、分裂において役割を果たす。「標準的な」ヒトMLH1アミノ酸配列は、配列番号204によって表される。

【０２８２】

MLH1はまた、標準的な配列の残基1～241が欠損しているという点で標準的な配列とは異なる、P40692-2(配列番号205)を包含する、他のヒトアイソフォームを包含してもよい。

【０２８３】

MLH1はまた、P40692-3(配列番号207)として公知の第3の公知のアイソフォームを包含してもよく、これは、MSFVAGVIRR…ASISTYGFRG(配列番号206)の)残基1～101がMAFで置換されているという点で標準的な配列とは異なる。

【０２８４】

本開示は、プライム編集中にMMR経路を阻害するために、以下のMLH1タンパク質のいずれかが阻害剤によって阻害されてもよいか、あるいはそうでなければブロック又は不活性化されてもよいことを企図する。更に、そのような例示的なタンパク質はまた、MMRを遮断する、不活性化する、又は阻害する有効量で投与された場合、ある種の阻害剤として使用されてもよいドミナントネガティブバリアントを操作するか、そうでなければ作製するために使用されてもよい。理論に束縛されるものではないが、MLH1ドミナントネガティブ変異体は、MutSの結合を飽和させ得ると考えられる。例示的なMLH1タンパク質は、以下のアミノ酸配列、又は以下の配列のいずれかと少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、若しくは最大100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を包含する。

【表２－１】

説明	配列	配列番号
MLH1 *Homo sapiens* SwissProt 受託番号 P40692 野生型	MSFVAGVIRRLDETVVNRIAAGEVIQRPANAIKEMIENCLDAKSTSIQVIVKEGG LKLIQIQDNGTGIRKEDLDIVCERFTTSKLQSFEDLASISTYGFRGEALASISHVAH VTITTKTADGKCAYRASYSDGKLKAPPKPCAGNQGTQITVEDLFYNIATRRKAL KNPSEEYGKILEVVGRYSVHNAGISFSVKKQGETVADVRTLPNASTVDNIRSIFG NAVSRELIEIGCEDKTLAFKMNGYISNANYSVKKCIFLLFINHRLVESTSLRKAIE TVYAAYLPKNTHPFLYLSLEISPQNVDVNVHPTKHEVHFLHEESILERVQQHIES KLLGSNSSRMYFTQTLLPGLAGPSGEMVKSTTSLTSSSTSGSSDKVYAHQMVRT DSREQKLDAFLQPLSKPLSSQPQAIVTEDKTDISSGRARQQDEEMLELPAPAEVA AKNQSLEGDTTKGTSEMSEKRGPTSSNPRKRHREDSDVEMVEDDSRKEMTAAC TPRRRIINLTSVLSLQEEINEQGHEVLREMLHNHSFVGCVNPQWALAQHQTKLY LLNTTKLSEELFYQILIYDFANFGVLRLSEPAPLFDLAMLALDSPESGWTEEDGP KEGLAEYIVEFLKKKAEMLADYFSLEIDEEGNLIGLPLLIDNYVPPLEGLPIFILRL ATEVNWDEEKECFESLSKECAMFYSIRKQYISEESTLSGQQSEVPGSIPNSWKWT VEHIVYKALRSHILPPKHFTEDGNILQLANLPDLYKVFERC	204
MLH1 *Mus musculus* SwissProt 受託番号 Q9JK91 野生型	MAFVAGVIRRLDETVVNRIAAGEVIQRPANAIKEMIENCLDAKSTNIQVVVKEG GLKLIQIQDNGTGIRKEDLDIVCERFTTSKLQTFEDLASISTYGFRGEALASISHV AHVTITTKTADGKCAYRASYSDGKLQAPPKPCAGNQGTLITVEDLFYNIITRRK ALKNPSEEYGKILEVVGRYSIHNSGISFSVKKQGETVSDVRTLPNATTVDNIRSIF GNAVSRELIEVGCEDKTLAFKMNGYISNANYSVKKCIFLLFINHRLVESAALRK AIETVYAAYLPKNTHPFLYLSLEISPQNVDVNVHPTKHEVHFLHEESILQRVQQH IESKLLGSNSSRMYFTQTLLPGLAGPSGEAARPTTGVASSSTSGSGDKVYAYQM VRTDSREQKLDAFLQPVSSLGPSQPQDPAPVRGARTEGSPERATREDEEMLALP APAEAAAESENLERESLMETSDAAQKAAPTSSPGSSRKRHREDSDVEMVENAS GKEMTAACYPRRRIINLTSVLSLQEEISERCHETLREMLRNHSFVGCVNPQWAL	219

【表２－２】

	AQHQTKLYLLNTTKLSEELFYQILIYDFANFGVLRLSEPAPLFDLAMLALDSPES GWTEDDGPKEGLAEYIVEFLKKKAEMLADYFSVEIDEEGNLIGLPLLIDSYVPPL EGLPIFILRLATEVNWDEEKECFESLSKECAMFYSIRKQYILEESTLSGQQSDMPG STSKPWKWTVEHIIYKAFRSHLLPPKHFTEDGNVLQLANLPDLYKVFERC	
MLH1 *Rattus norvegicus* SwissProt 受託番号 P97679 野生型	MSFVAGVIRRLDETVVNRIAAGEVIQRPANAIKEMTENCLDAKSTNIQVIVREG GLKLIQIQDNGTGIRKEDLDIVCERFTTSKLQTFEDLAMISTYGFRGEALASISHV AHVTITTKTADGKCAYRASYSDGKLQAPPKPCAGNQGTLITVEDLFYNIITRKK ALKNPSEEYGKILEVVGRYSIHNSGISFSVKKQGETVSDVRTLPNATTVDNIRSIF GNAVSRELIEVGCEDKTLAFKMNGYISNANYSVKKCIFLLFINHRLVESAALKK AIEAVYAAYLPKNTHPFLYLILEISPQNVDVNVHPTKHEVHFLHEESILERVQQHI ESKLLGSNSSRMYFTQTLLPGLAGPSGEAVKSTTGIASSSTSGSGDKVHAYQMV RTDSRDQKLDAFMQPVSRRLPSQPQDPVPGNRTEGSPEKAMQKDQEISELPAPM EAAADSASLERESVIGASEVVAPQRHPSSPGSSRKRHPEDSDVEMMENDSRKEM TAACYPRRRIINLTSVLSLQEEINDRGHETLREMLRNHTFVGCVNPQWALAQHQ TKLYLLNTTKLSEELFYQILIYDFANFGVLRLPEPAPLFDFAMLALDSPESGWTE EDGPKEGLAEYIVEFLKKKAKMLADYFSVEIDEEGNLIGLPLLIDSYVPPLEGLPI FILRLATEVNWDEEECFESLSKECAVFYSIRKQYILEESALSGQQSDMPGSPSKP WKWTVEHIIYKAFRSHLLPPKHFTEDGNVLQLANLPDLCKVFERC	220
MLH1 *Bos taurus* SwissProt 受託番号 F1MPGO 野生型	MSLVAGVIRRLDETVVNRIAAGEVIQRPANAIKEMIENCLDAKSTSIQVVVKEG GLKLIQIQDNGTGIRKEDLEIVCERFTTSKLQSFEDLAHISTYGFRGEALASISHV AHVTITTKTADGKCAYRAHYSDGKLKAPPKPCAGNQGTQITVEDLFYNISTRRK ALKNPSEEYGKILEVVGRYAVHNSGIGFSVKKQGETVADVRTLPNATTVDNIRS IFGNAVSRELIEVECEDKTLAFKMNGYISNANYSVKKCIFLLFINHRLVESASLRK AIETVYAAYLPKSTHPFLYLSLEISPQNVDVNVHPTKHEVHFLHEDSILERLQQHI ESRLLGSNASRTYFTQTLLPGLPGPSGEAVKSTASVTSSSTAGSGDRVYAHQMV RTDCREQKLDAFLQPVSKALSSQPQAVVPEHRTDASSSGTRQQDEEMLELPAPA AVAAKSQALEDDATMRAADLAEKRGPSSSPENPRKRPREDSDVEMVEDASRKE MTAACTPRRRIINLTSVLSLQEEINERGHETLREMLHNHSFVGCVNPQWALAQH QTKLYLLNTTRLSEELFYQILVYDFANFGVLRLSEPAPLFDLAMLALDSPESGWT EEDGPKEGLAEYIVEFLKKKAEMLADYFSLEIDEEGNLVGLPLLIDNYVPPLEGL PIFILRLATEVNWDEEKECFESLSKECAMFYSIRKQYVSAESTLSGQQSEVPGST ANPWKWTVEHVIYKAFRSHLLPPKHFTEDGNILQLANLPDLYKVFERC	221

【０２８５】

本明細書に記載の方法及び組成物は、ＭＬＨ１変異体又は切断型バリアントを利用する。いくつかの態様では、ヒトＭＬＨ１野生型タンパク質の変異体及び切断バリアントが利用される。

【０２８６】

一側面では、ヒトＭＬＨ１の切断型バリアントが本開示によって提供される。いくつかの態様では、野生型ヒトＭＬＨ１タンパク質のアミノ酸７５４～７５６は、切断型(Δ７５４-７５６、以下ＭＬＨ１ｄｎと称する)である。いくつかの態様では、Ｎ末端ドメイン(アミノ酸１～３３５)のみを含むヒトＭＬＨ１の切断型バリアントが提供される(以下、ＭＬＨ１ｄｎ^{NTD}と呼ぶ。様々な態様では、以下のＭＬＨ１バリアントが本開示で提供される。

【表３－１】

説明	配列	配列番号
MLH1 E34A	MSFVAGVIRRLDETVVNRIAAGEVIQRPANAIKAMIENCLDAKSTSIQVIVKEGG LKLIQIQDNGTGIRKEDLDIVCERFTTSKLQSFEDLASISTYGFRGEALASISHVAH VTITTKTADGKCAYRASYSDGKLKAPPKPCAGNQGTQITVEDLFYNIATRRKAL KNPSEEYGKILEVVGRYSVHNAGISFSVKKQGETVADVRTLPNASTVDNIRSIFG NAVSRELIEIGCEDKTLAFKMNGYISNANYSVKKCIFLLFINHRLVESTSLRKAIE	222

【表３－２】

	TVYAAYLPKNTHPFLYLSLEISPQNVDVNVHPTKHEVHFLHEESILERVQQHIES KLLGSNSSRMYFTQTLLPGLAGPSGEMVKSTTSLTSSSTSGSSDKVYAHQMVRT DSREQKLDAFLQPLSKPLSSQPQAIVTEDKTDISSGRARQQDEEMLELPAPAEVA AKNQSLEGDTTKGTSEMSEKRGPTSSNPRKRHREDSDVEMVEDDSRKEMTAAC TPRRRIINLTSVLSLQEEINEQGHEVLREMLHNHSFVGCVNPQWALAQHQTKLY LLNTTKLSEELFYQILIYDFANFGVLRLSEPAPLFDLAMLALDSPESGWTEEDGP KEGLAEYIVEFLKKKAEMLADYFSLEIDEEGNLIGLPLLIDNYVPPLEGLPIFILRL ATEVNWDEEKECFESLSKECAMFYSIRKQYISEESTLSGQQSEVPGSIPNSWKWT VEHIVYKALRSHILPPKHFTEDGNILQLANLPDLYKVFERC	
MLH1 Δ756	MSFVAGVIRRLDETVVNRIAAGEVIQRPANAIKEMIENCLDAKSTSIQVIVKEGG LKLIQIQDNGTGIRKEDLDIVCERFTTSKLQSFEDLASISTYGFRGEALASISHVAH VTITTKTADGKCAYRASYSDGKLKAPPKPCAGNQGTQITVEDLFYNIATRRKAL KNPSEEYGKILEVVGRYSVHNAGISFSVKKQGETVADVRTLPNASTVDNIRSIFG NAVSRELIEIGCEDKTLAFKMNGYISNANYSVKKCIFLLFINHRLVESTSLRKAIE TVYAAYLPKNTHPFLYLSLEISPQNVDVNVHPTKHEVHFLHEESILERVQQHIES KLLGSNSSRMYFTQTLLPGLAGPSGEMVKSTTSLTSSSTSGSSDKVYAHQMVRT DSREQKLDAFLQPLSKPLSSQPQAIVTEDKTDISSGRARQQDEEMLELPAPAEVA AKNQSLEGDTTKGTSEMSEKRGPTSSNPRKRHREDSDVEMVEDDSRKEMTAAC TPRRRIINLTSVLSLQEEINEQGHEVLREMLHNHSFVGCVNPQWALAQHQTKLY LLNTTKLSEELFYQILIYDFANFGVLRLSEPAPLFDLAMLALDSPESGWTEEDGP KEGLAEYIVEFLKKKAEMLADYFSLEIDEEGNLIGLPLLIDNYVPPLEGLPIFILRL ATEVNWDEEKECFESLSKECAMFYSIRKQYISEESTLSGQQSEVPGSIPNSWKWT VEHIVYKALRSHILPPKHFTEDGNILQLANLPDLYKVFER[-]	208
MLH1 Δ754-756	MSFVAGVIRRLDETVVNRIAAGEVIQRPANAIKEMIENCLDAKSTSIQVIVKEGG LKLIQIQDNGTGIRKEDLDIVCERFTTSKLQSFEDLASISTYGFRGEALASISHVAH VTITTKTADGKCAYRASYSDGKLKAPPKPCAGNQGTQITVEDLFYNIATRRKAL KNPSEEYGKILEVVGRYSVHNAGISFSVKKQGETVADVRTLPNASTVDNIRSIFG NAVSRELIEIGCEDKTLAFKMNGYISNANYSVKKCIFLLFINHRLVESTSLRKAIE TVYAAYLPKNTHPFLYLSLEISPQNVDVNVHPTKHEVHFLHEESILERVQQHIES KLLGSNSSRMYFTQTLLPGLAGPSGEMVKSTTSLTSSSTSGSSDKVYAHQMVRT DSREQKLDAFLQPLSKPLSSQPQAIVTEDKTDISSGRARQQDEEMLELPAPAEVA AKNQSLEGDTTKGTSEMSEKRGPTSSNPRKRHREDSDVEMVEDDSRKEMTAAC TPRRRIINLTSVLSLQEEINEQGHEVLREMLHNHSFVGCVNPQWALAQHQTKLY LLNTTKLSEELFYQILIYDFANFGVLRLSEPAPLFDLAMLALDSPESGWTEEDGP KEGLAEYIVEFLKKKAEMLADYFSLEIDEEGNLIGLPLLIDNYVPPLEGLPIFILRL ATEVNWDEEKECFESLSKECAMFYSIRKQYISEESTLSGQQSEVPGSIPNSWKWT VEHIVYKALRSHILPPKHFTEDGNILQLANLPDLYKVF[- - -]	209
MLH1 E34A Δ754-756	MSFVAGVIRRLDETVVNRIAAGEVIQRPANAIKAMIENCLDAKSTSIQVIVKEGG LKLIQIQDNGTGIRKEDLDIVCERFTTSKLQSFEDLASISTYGFRGEALASISHVAH VTITTKTADGKCAYRASYSDGKLKAPPKPCAGNQGTQITVEDLFYNIATRRKAL KNPSEEYGKILEVVGRYSVHNAGISFSVKKQGETVADVRTLPNASTVDNIRSIFG NAVSRELIEIGCEDKTLAFKMNGYISNANYSVKKCIFLLFINHRLVESTSLRKAIE TVYAAYLPKNTHPFLYLSLEISPQNVDVNVHPTKHEVHFLHEESILERVQQHIES KLLGSNSSRMYFTQTLLPGLAGPSGEMVKSTTSLTSSSTSGSSDKVYAHQMVRT DSREQKLDAFLQPLSKPLSSQPQAIVTEDKTDISSGRARQQDEEMLELPAPAEVA AKNQSLEGDTTKGTSEMSEKRGPTSSNPRKRHREDSDVEMVEDDSRKEMTAAC TPRRRIINLTSVLSLQEEINEQGHEVLREMLHNHSFVGCVNPQWALAQHQTKLY LLNTTKLSEELFYQILIYDFANFGVLRLSEPAPLFDLAMLALDSPESGWTEEDGP KEGLAEYIVEFLKKKAEMLADYFSLEIDEEGNLIGLPLLIDNYVPPLEGLPIFILRL ATEVNWDEEKECFESLSKECAMFYSIRKQYISEESTLSGQQSEVPGSIPNSWKWT VEHIVYKALRSHILPPKHFTEDGNILQLANLPDLYKVF[- - -]	210
MLH1 1-335	MSFVAGVIRRLDETVVNRIAAGEVIQRPANAIKEMIENCLDAKSTSIQVIVKEGG LKLIQIQDNGTGIRKEDLDIVCERFTTSKLQSFEDLASISTYGFRGEALASISHVAH VTITTKTADGKCAYRASYSDGKLKAPPKPCAGNQGTQITVEDLFYNIATRRKAL KNPSEEYGKILEVVGRYSVHNAGISFSVKKQGETVADVRTLPNASTVDNIRSIFG	211

【表３－３】

	NAVSRELIEIGCEDKTLAFKMNGYISNANYSVKKCIFLLFINHRLVESTSLRKAIE TVYAAYLPKNTHPFLYLSLEISPQNVDVNVHPTKHEVHFLHEESILERVQQHIES KLL	
MLH1 1-335 E34A	MSFVAGVIRRLDETVVNRIAAGEVIQRPANAIK**A**MIENCLDAKSTSIQVIVKEGG LKLIQIQDNGTGIRKEDLDIVCERFTTSKLQSFEDLASISTYGFRGEALASISHVAH VTITTKTADGKCAYRASYSDGKLKAPPKPCAGNQGTQITVEDLFYNIATRRKAL KNPSEEYGKILEVVGRYSVHNAGISFSVKKQGETVADVRTLPNASTVDNIRSIFG NAVSRELIEIGCEDKTLAFKMNGYISNANYSVKKCIFLLFINHRLVESTSLRKAIE TVYAAYLPKNTHPFLYLSLEISPQNVDVNVHPTKHEVHFLHEESILERVQQHIES KLL	212
MLH1 1-335 NLS^{SV40}	MSFVAGVIRRLDETVVNRIAAGEVIQRPANAIKEMIENCLDAKSTSIQVIVKEGG LKLIQIQDNGTGIRKEDLDIVCERFTTSKLQSFEDLASISTYGFRGEALASISHVAH VTITTKTADGKCAYRASYSDGKLKAPPKPCAGNQGTQITVEDLFYNIATRRKAL KNPSEEYGKILEVVGRYSVHNAGISFSVKKQGETVADVRTLPNASTVDNIRSIFG NAVSRELIEIGCEDKTLAFKMNGYISNANYSVKKCIFLLFINHRLVESTSLRKAIE TVYAAYLPKNTHPFLYLSLEISPQNVDVNVHPTKHEVHFLHEESILERVQQHIES KLL**PKKKRKV**	213
MLH1 501-756	INLTSVLSLQEEINEQGHEVLREMLHNHSFVGCVNPQWALAQHQTKLYLLNTT KLSEELFYQILIYDFANFGVLRLSEPAPLFDLAMLALDSPESGWTEEDGPKEGLA EYIVEFLKKKAEMLADYFSLEIDEEGNLIGLPLLIDNYVPPLEGLPIFILRLATEVN WDEEKECFESLSKECAMFYSIRKQYISEESTLSGQQSEVPGSIPNSWKWTVEHIV YKALRSHILPPKHFTEDGNILQLANLPDLYKVFERC	215
MLH1 501-753	INLTSVLSLQEEINEQGHEVLREMLHNHSFVGCVNPQWALAQHQTKLYLLNTT KLSEELFYQILIYDFANFGVLRLSEPAPLFDLAMLALDSPESGWTEEDGPKEGLA EYIVEFLKKKAEMLADYFSLEIDEEGNLIGLPLLIDNYVPPLEGLPIFILRLATEVN WDEEKECFESLSKECAMFYSIRKQYISEESTLSGQQSEVPGSIPNSWKWTVEHIV YKALRSHILPPKHFTEDGNILQLANLPDLYKVF|- - -|	216
MLH1 461-756	KRGPTSSNPRKRHREDSDVEMVEDDSRKEMTAACTPRRRIINLTSVLSLQEEINE QGHEVLREMLHNHSFVGCVNPQWALAQHQTKLYLLNTTKLSEELFYQILIYDF ANFGVLRLSEPAPLFDLAMLALDSPESGWTEEDGPKEGLAEYIVEFLKKKAEML ADYFSLEIDEEGNLIGLPLLIDNYVPPLEGLPIFILRLATEVNWDEEKECFESLSKE CAMFYSIRKQYISEESTLSGQQSEVPGSIPNSWKWTVEHIVYKALRSHILPPKHFT EDGNILQLANLPDLYKVFERC	217
MLH1 461-753	KRGPTSSNPRKRHREDSDVEMVEDDSRKEMTAACTPRRRIINLTSVLSLQEEINE QGHEVLREMLHNHSFVGCVNPQWALAQHQTKLYLLNTTKLSEELFYQILIYDF ANFGVLRLSEPAPLFDLAMLALDSPESGWTEEDGPKEGLAEYIVEFLKKKAEML ADYFSLEIDEEGNLIGLPLLIDNYVPPLEGLPIFILRLATEVNWDEEKECFESLSKE CAMFYSIRKQYISEESTLSGQQSEVPGSIPNSWKWTVEHIVYKALRSHILPPKHFT EDGNILQLANLPDLYKVF|- - -|	218
NLS^{SV40} MLH1 501-753	**PKKKRKV**INLTSVLSLQEEINEQGHEVLREMLHNHSFVGCVNPQWALAQHQT KLYLLNTTKLSEELFYQILIYDFANFGVLRLSEPAPLFDLAMLALDSPESGWTEE DGPKEGLAEYIVEFLKKKAEMLADYFSLEIDEEGNLIGLPLLIDNYVPPLEGLPIFI LRLATEVNWDEEKECFESLSKECAMFYSIRKQYISEESTLSGQQSEVPGSIPNSW KWTVEHIVYKALRSHILPPKHFTEDGNILQLANLPDLYKVF|- - -|	223
NLS^{SV40} MLH1 461-753	**PKKKRKV**KRGPTSSNPRKRHREDSDVEMVEDDSRKEMTAACTPRRRIINLTSV LSLQEEINEQGHEVLREMLHNHSFVGCVNPQWALAQHQTKLYLLNTTKLSEEL FYQILIYDFANFGVLRLSEPAPLFDLAMLALDSPESGWTEEDGPKEGLAEYIVEF LKKKAEMLADYFSLEIDEEGNLIGLPLLIDNYVPPLEGLPIFILRLATEVNWDEEK ECFESLSKECAMFYSIRKQYISEESTLSGQQSEVPGSIPNSWKWTVEHIVYKALR SHILPPKHFTEDGNILQLANLPDLYKVF|- - -|	224

【０２８７】

別の側面では、本開示は、ＰＭＳ２(又はＭｕｔＬアルファ)又はそのバリアントを遮断し、阻害し、又はそうでなければ不活性化しながら、プライム編集を使用してヌクレオチド分子(例として、ゲノム)を編集するための方法を提供する。

【０２８８】

更に別の側面では、本開示は、ＰＭＳ１(又はＭｕｔＬベータ)又はそのバリアントを遮断し、阻害し、又はそうでなければ不活性化しながら、プライム編集を使用してヌクレオチド分子(例として、ゲノム)を編集するための方法を提供する。

【０２８９】

更に別の側面では、本開示は、MLH3(又はMutLガンマ)又はそのバリアントを遮断し、阻害し、又はそうでなければ不活性化しながら、プライム編集を使用してヌクレオチド分子(例として、ゲノム)を編集するための方法を提供する。

【０２９０】

別の側面では、本開示は、MutSアルファ(MSH2-MSH6)又はそのバリアントを遮断し、阻害し、又はそうでなければ不活性化しながら、プライム編集を使用してヌクレオチド分子(例として、ゲノム)を編集するための方法を提供する。

【０２９１】

更に別の側面では、本開示は、MSH2又はそのバリアントを遮断、阻害、又は他の方法で不活性化しながら、プライム編集を使用してヌクレオチド分子(例として、ゲノム)を編集するための方法を提供する。

【０２９２】

別の側面では、本開示は、MSH6又はそのバリアントを遮断、阻害、又は他の方法で不活性化しながら、プライム編集を使用してヌクレオチド分子(例として、ゲノム)を編集するための方法を提供する。

【０２９３】

別の側面では、本開示は、PCNA又はそのバリアントを遮断、阻害、又は他の方法で不活性化しながら、プライム編集を使用してヌクレオチド分子(例として、ゲノム)を編集するための方法を提供する。

【０２９４】

更に別の側面では、本開示は、RFC又はそのバリアントを遮断、阻害、又は他の方法で不活性化しながら、プライム編集を使用してヌクレオチド分子(例として、ゲノム)を編集するための方法を提供する。

【０２９５】

別の側面では、本開示は、EXO1又はそのバリアントを遮断、阻害、又は他の方法で不活性化しながら、プライム編集を使用してヌクレオチド分子(例として、ゲノム)を編集するための方法を提供する。

【０２９６】

別の側面では、本開示は、POLδ又はそのバリアントを遮断、阻害、又は他の方法で不活性化しながら、プライム編集を使用してヌクレオチド分子(例として、ゲノム)を編集するための方法を提供する。

【０２９７】

これらのMMRタンパク質(PMS2(又はMutLアルファ)、PMS1(又はMutLベータ)、MLH3(又はMutLガンマ)、MutSアルファ(MSH2-MSH6)、MutSベータ(MSH2-MSH3)、MSH2、MSH6、PCNA、RFC、EXO1、POLδ及びPCNA)の例示的なアミノ酸配列は以下の通りである。

【表４－１】

説明	配列	配列番号
PMS2 *Homo sapiens* SwissProt 受託番号 P54278 野生型	MERAESSSTEPAKAIKPIDRKSVHQICSGQVVLSLSTAVKELVENSLDAGATNIDL KLKDYGVDLIEVSDNGCGVEEENFEGLTLKHHTSKIQEFADLTQVETFGFRGEAL SSLCALSDVTISTCHASAKVGTRLMFDHNGKIIQKTPYPRPRGTTVSVQQLFSTLP VRHKEFQRNIKKEYAKMVQVLHAYCIISAGIRVSCTNQLGQGKRQPVVCTGGSP SIKENIGSVFGQKQLQSLIPFVQLPPSDSVCEEYGLSCSDALHNLFYISGFISQCTHG VGRSSTDRQFFFINRRPCDPAKVCRLVNEVYHMYNRHQYPFVVLNISVDSECVDI NVTPDKRQILLQEEKLLLAVLKTSLIGMFDSDVNKLNVSQQPLLDVEGNLIKMH AADLEKPMVEKQDQSPSLRTGEEKKDVSISRLREAFSLRHTTENKPHSPKTPEPR RSPLGQKRGMLSSSTSGAISDKGVLRPQKEAVSSSHGPSDPTDRAEVEKDSGHGS TSVDSEGFSIPDTGSHCSSEYAASSPGDRGSQEHVDSQEKAPKTDDSFSDVDCHS NQEDTGCKFRVLPQPTNLATPNTKRFKKEEILSSSDICQKLVNTQDMSASQVDVA VKINKKVVPLDFSMSSLAKRIKQLHHEAQQSEGEQNYRKFRAKICPGENQAAED ELRKEISKTMFAEMEIIGQFNLGFIITKLNEDIFIVDQHATDEKYNFEMLQQHTVL QGQRLIAPQTLNLTAVNEAVLIENLEIFRKNGFDFVIDENAPVTERAKLISLPTSKN WTFGPQDVDELIFMLSDSPGVMCRPSRVKQMFASRACRKSVMIGTALNTSEMK KLITHMGEMDHPWNCPHGRPTMRHIANLGVISQN	225
PMS1 *Homo sapiens* SwissProt 受託番号 P54277 野生型	MKQLPAATVRLLSSSQIITSVVSVVKELIENSLDAGATSVDVKLENYGFDKIEVRD NGEGIKAVDAPVMAMKYYTSKINSHEDLENLTTYGFRGEALGSICCIAEVLITTR TAADNFSTQYVLDGSGHILSQKPSHLGQGTTVTALRLFKNLPVRKQFYSTAKKC KDEIKKIQDLLMSFGILKPDLRIVFVHNKAVIWQKSRVSDHKMALMSVLGTAVM NNMESFQYHSEESQIYLSGFLPKCDADHSFTSLSTPERSFIFINSRPVHQKDILKLIR HHYNLKCLKESTRLYPVFFLKIDVPTADVDVNLTPDKSQVLLQNKESVLIALENL MTTCYGPLPSTNSYENNKTDVSAADIVLSKTAETDVLFNKVESSGKNYSNVDTS VIPFQNDMHNDESGKNTDDCLNHQISIGDFGYGHCSSEISNIDKNTKNAFQDISMS NVSWENSQTEYSKTCFISSVKHTQSENGNKDHIDESGENEEEAGLENSSEISADE WSRGNILKNSVGENIEPVKILVPEKSLPCKVSNNNYPIPEQMNLNEDSCNKKSNVI DNKSGKVTAYDLLSNRVIKKPMSASALFVQDHRPQFLIENPKTSLEDATLQIEEL WKTLSEEEKLKYEEKATKDLERYNSQMKRAIEQESQMSLKDGRKKIKPTSAWN LAQKHKLKTSLSNQPKLDELLQSQIEKRRSQNIKMVQIPFSMKNLKINFKKQNKV DLEEKDEPCLIHNLRFPDAWLMTSKTEVMLLNPYRVEEALLFKRLLENHKLPAEP LEKPIMLTESLFNGSHYLDVLYKMTADDQRYSGSTYLSDPRLTANGFKIKLIPGV SITENYLEIEGMANCLPFYGVADLKEILNAILNRNAKEVYECRPRKVISYLEGEAV RLSRQLPMYLSKEDIQDIIYRMKHQFGNEIKECVHGRPFFHHLTYLPETT	226
MLH3 *Homo sapiens* SwissProt 受託番号 Q9UHC1 野生型	MIKCLSVEVQAKLRSGLAISSLGQCVEELALNSIDAEAKCVAVRVNMETFQVQVI DNGFGMGSDDVEKVGNRYFTSKCHSVQDLENPRFYGFRGEALANIADMASAVE ISSKKNRTMKTFVKLFQSGKALKACEADVTRASAGTTVTVYNLFYQLPVRRKC MDPRLEFEKVRQRIEALSLMHPSISFSLRNDVSGSMVLQLPKTKDVCSRFCQIYGL GKSQKLREISFKYKEFELSGYISSEAHYNKNMQFLFVNKRLVLRTKLHKLIDFLLR KESIICKPKNGPTSRQMNSSLRHRSTPELYGIYVINVQCQFCEYDVCMEPAKTLIE FQNWDTLLFCIQEGVKMFLKQEKLFVELSGEDIKEFSEDNGFSLFDATLQKRVTS DERSNFQEACNNILDSYEMFNLQSKAVKRKTTAENVNTQSSRDSEATRKNTNDA FLYIYESGGPGHSKMTEPSLQNKDSSCSESKMLEQETIVASEAGENEKHKKSFLE HSSLENPCGTSLEMFLSPFQTPCHFEESGQDLEIWKESTTVNGMAANILKNNRIQN QPKRFKDATEVGCQPLPFATTLWGVHSAQTEKEKKKESSNCGRRNVFSYGRVKL CSTGFITHVVQNEKTKSTETEHSFKNYVRPGPTRAQETFGNRTRHSVETPDIKDL ASTLSKESGQLPNKKNCRTNISYGLENEPTATYTMFSAFQEGSKKSQTDCILSDTS	227

【表４－２】

	PSFPWYRHVSNDSRKTDKLIGFSKPIVRKKLSLSSQLGSLEKFKRQYGKVENPLD TEVEESNGVTTNLSLQVEPDILLKDKNRLENSDVCKITTMEHSDSDSSCQPASHIL NSEKFPFSKDEDCLEQQMPSLRESPMTLKELSLFNRKPLDLEKSSESLASKLSRLK GSERETQTMGMMSRFNELPNSDSSRKDSKLCSVLTQDFCMLFNNKHEKTENGVI PTSDSATQDNSFNKNSKTHSNSNTTENCVISETPLVLPYNNSKVTGKDSDVLIRAS EQQIGSLDSPSGMLMNPVEDATGDQNGICFQSEESKARACSETEESNTCCSDWQR HFDVALGRMVYVNKMTGLSTFIAPTEDIQAACTKDLTTVAVDVVLENGSQYRC QPFRSDLVLPFLPRARAERTVMRQDNRDTVDDTVSSESLQSLFSEWDNPVFARYP EVAVDVSSGQAESLAVKIHNILYPYRFTKGMIHSMQVLQQVDNKFIACLMSTKT EENGEAGGNLLVLVDQHAAHERIRLEQLIIDSYEKQQAQGSGRKKLLSSTLIPPLE ITVTEEQRRLLWCYHKNLEDLGLEFVFPDTSDSLVLVGKVPLCFVEREANELRRG RSTVTKSIVEEFIREQLELLQTTGGIQGTLPLTVQKVLASQACHGAIKFNDGLSLQ ESCRLIEALSSCQLPFQCAHGRPSMLPLADIDHLEQEKQIKPNLTKLRKMAQAWR LFGKAECDTRQSLQQSMPPCEPP	
MSH2 *Homo sapiens* SwissProt 受託番号 P43246 野生型	MAVQPKETLQLESAAEVGFVRFFQGMPEKPTTTVRLFDRGDFYTAHGEDALLAA REVFKTQGVIKYMGPAGAKNLQSVVLSKMNFESFVKDLLLVRQYRVEVYKNRA GNKASKENDWYLAYKASPGNLSQFEDILFGNNDMSASIGVVGVKMSAVDGQRQ VGVGYVDSIQRKLGLCEFPDNDQFSNLEALLIQIGPKECVLPGGETAGDMGKLRQ IIQRGGILITERKKADFSTKDIYQDLNRLLKGKKGEQMNSAVLPEMENQVAVSSL SAVIKFLELLSDDSNFGQFELTTFDFSQYMKLDIAAVRALNLFQGSVEDTTGSQSL AALLNKCKTPQGQRLVNQWIKQPLMDKNRIEERLNLVEAFVEDAELRQTLQEDL LRRFPDLNRLAKKFQRQAANLQDCYRLYQGINQLPNVIQALEKHEGKHQKLLLA VFVTPLTDLRSDFSKFQEMIETTLDMDQVENHEFLVKPSFDPNLSELREIMNDLE KKMQSTLISAARDLGLDPGKQIKLDSSAQFGYYFRVTCKEEKVLRNNKNFSTVDI QKNGVKFTNSKLTSLNEEYTKNKTEYEEAQDAIVKEIVNISSGYVEPMQTLNDVL AQLDAVVSFAHVSNGAPVPYVRPAILEKGQGRIILKASRHACVEVQDEIAFIPND VYFEKDKQMFHIITGPNMGGKSTYIRQTGVIVLMAQIGCFVPCESAEVSIVDCILA RVGAGDSQLKGVSTFMAEMLETASILRSATKDSLIIIDELGRGTSTYDGFGLAWAI SEYIATKIGAFCMFATHFHELTALANQIPTVNNLHVTALTTEETLTMLYQVKKGV CDQSFGIHVAELANFPKHVIECAKQKALELEEFQYIGESQGYDIMEPAAKKCYLE REQGEKIIQEFLSKVKQMPFTEMSEENITIKLKQLKAEVIAKNNSFVNEIISRIKVTT	228
MSH6 *Homo sapiens* SwissProt 受託番号 P52701 野生型	MSRQSTLYSFFPKSPALSDANKASARASREGGRAAAAPGASPSPGGDAAWSEAG PGPRPLARSASPPKAKNLNGGLRRSVAPAAPTSCDFSPGDLVWAKMEGYPWWP CLVYNHPFDGTFIREKGKSVRVHVQFFDDSPTRGWVSKRLLKPYTGSKSKEAQK GGHFYSAKPEILRAMQRADEALNKDKIKRLELAVCDEPSEPEEEEEMEVGTTYV TDKSEEDNEIESEEEVQPKTQGSRRSSRQIKKRRVISDSESDIGGSDVEFKPDTKEE GSSDEISSGVGDSESEGLNSPVKVARKRKRMVTGNGSLKRKSSRKETPSATKQAT SISSETKNTLRAFSAPQNSESQAHVSGGGDDSSRPTVWYHETLEWLKEEKRRDEH RRRPDHPDFDASTLYVPEDFLNSCTPGMRKWWQIKSQNFDLVICYKVGKFYELY HMDALIGVSELGLVFMKGNWAHSGFPEIAFGRYSDSLVQKGYKVARVEQTETPE MMEARCRKMAHISKYDRVVRREICRIITKGTQTYSVLEGDPSENYSKYLLSLKEK EEDSSGHTRAYGVCFVDTSLGKFFIGQFSDDRHCSRFRTLVAHYPPVQVLFEKGN LSKETKTILKSSLSCSLQEGLIPGSQFWDASKTLRTLLEEEYFREKLSDGIGVMLPQ VLKGMTSESDSIGLTPGEKSELALSALGGCVFYLKKCLIDQELLSMANFEEYIPLD SDTVSTTRSGAIFTKAYQRMVLDAVTLNNLEIFLNGTNGSTEGTLLERVDTCHTP FGKRLLKQWLCAPLCNHYAINDRLDAIEDLMVVPDKISEVVELLKKLPDLERLLS KIHNVGSPLKSQNHPDSRAIMYEETTYSKKKIIDFLSALEGFKVMCKIIGIMEEVA DGFKSKILKQVISLQTKNPEGRFPDLTVELNRWDTAFDHEKARKTGLITPKAGFD SDYDQALADIRENEQSLLEYLEKQRNRIGCRTIVYWGIGRNRYQLEIPENFTTRNL PEEYELKSTKKGCKRYWTKTIEKKLANLINAEERRDVSLKDCMRRLFYNFDKNY KDWQSAVECIAVLDVLLCLANYSRGGDGPMCRPVILLPEDTPPFLELKGSRHPCI TKTFFGDDFIPNDILIGCEEEEQENGKAYCVLVTGPNMGGKSTLMRQAGLLAVM AQMGCYVPAEVCRLTPIDRVFTRLGASDRIMSGESTFFVELSETASILMHATAHS LVLVDELGRGTATFDGTAIANAVVKELAETIKCRTLFSTHYHSLVEDYSQNVAV	229

【表４－３】

	RLGHMACMVENECEDPSQETITFLYKFIKGACPKSYGFNAARLANLPEEVIQKGH RKAREFEKMNQSLRLFREVCLASERSTVDAEAVHKLLTLIKEL	
PCNA *Homo sapiens* SwissProt 受託番号 P12004 野生型	MFEARLVQGSILKKVLEALKDLINEACWDISSSGVNLQSMDSSHVSLVQLTLRSE GFDTYRCDRNLAMGVNLTSMSKILKCAGNEDIITLRAEDNADTLALVFEAPNQE KVSDYEMKLMDLDVEQLGIPEQEYSCVVKMPSGEFARICRDLSHIGDAVVISCA KDGVKFSASGELGNGNIKLSQTSNVDKEEEAVTIEMNEPVQLTFALRYLNFFTKA TPLSSTVTLSMSADVPLVVEYKIADMGHLKYYLAPKIEDEEGS	230
RFC *Homo sapiens* SwissProt 受託番号 P35251 野生型	MDIRKFFGVIPSGKKLVSETVKKNEKTKSDEETLKAKKGIKEIKVNSSRKEDDFK QKQPSKKKRIIYDSDSESEETLQVKNAKKPPEKLPVSSKPGKISRQDPVTYISETDE EDDFMCKKAASKSKENGRSTNSHLGTSNMKKNEENTKTKNKPLSPIKLTPTSVL DYFGTGSVQRSNKKMVASKRKELSQNTDESGLNDEAIAKQLQLDEDAELERQL HEDEEFARTLAMLDEEPKTKKARKDTEAGETFSSVQANLSKAEKHKYPHKVKT AQVSDERKSYSPRKQSKYESSKESQQHSKSSADKIGEVSSPKASSKLAIMKRKEE SSYKEIEPVASKRKENAIKLKGETKTPKKTKSSPAKKESVSPEDSEKKRTNYQAY RSYLNREGPKALGSKEIPKGAENCLEGLIFVITGVLESIERDEAKSLIERYGGKVTG NVSKKTNYLVMGRDSGQSKSDKAAALGTKIIDEDGLLNLIRTMPGKKSKYEIAV ETEMKKESKLERTPQKNVQGKRKISPSKKESESKKSRPTSKRDSLAKTIKKETDV FWKSLDFKEQVAEETSGDSKARNLADDSSENKVENLLWVDKYKPTSLKTIIGQQ GDQSCANKLLRWLRNWQKSSSEDKKHAAKFGKFSGKDDGSSFKAALLSGPPGV GKTTTASLVCQELGYSYVELNASDTRSKSSLKAIVAESLNNTSIKGFYSNGAASS VSTKHALIMDEVDGMAGNEDRGGIQELIGLIKHTKIPIICMCNDRNHPKIRSLVHY CFDLRFQRPRVEQIKGAMMSIAFKEGLKIPPPAMNEIILGANQDIRQVLHNLSMW CARSKALTYDQAKADSHRAKKDIKMGPFDVARKVFAAGEETAHMSLVDKSDLF FHDYSIAPLFVQENYIHVKPVAAGGDMKKHLMLLSRAADSICDGDLVDSQIRSK QNWSLLPAQAIYASVLPGELMRGYMTQFPTFPSWLGKHSSTGKHDRIVQDLALH MSLRTYSSKRTVNMDYLSLLRDALVQPLTSQGVDGVQDVVALMDTYYLMKED FENIMEISSWGGKPSPFSKLDPKVKAAFTRAYNKEAHLTPYSLQAIKASRHSTSPS LDSEYNEELNEDDSQSDEKDQDAIETDAMIKKKTKSSKPSKPEKDKEPRKGKGK SSKK	231
EXO1 *Homo sapiens* SwissProt 受託番号 Q9UQ84 野生型	MGIQGLLQFIKEASEPIHVRKYKGQVVAVDTYCWLHKGAIACAEKLAKGEPTDR YVGFCMKFVNMLLSHGIKPILVFDGCTLPSKKEVERSRRERRQANLLKGKQLLR EGKVSEARECFTRSINITHAMAHKVIKAARSQGVDCLVAPYEADAQLAYLNKAG IVQAIITEDSDLLAFGCKKVILKMDQFGNGLEIDQARLGMCRQLGDVFTEEKFRY MCILSGCDYLSSLRGIGLAKACKVLRLANNPDIVKVIKKIGHYLKMNITVPEDYIN GFIRANNTFLYQLVFDPIKRKLIPLNAYEDDVDPETLSYAGQYVDDSIALQIALGN KDINTFEQIDDYNPDTAMPAHSRSHSWDDKTCQKSANVSSIWHRNYSPRPESGT VSDAPQLKENPSTVGVERVISTKGLNLPRKSSIVKRPRSAELSEDDLLSQYSLSFT KKTKKNSSEGNKSLSFSEVFVPDLVNGPTNKKSVSTPPRTRNKFATFLQRKNEES GAVVVPGTRSRFFCSSDSTDCVSNKVSIQPLDETAVTDKENNLHESEYGDQEGKR LVDTDVARNSSDDIPNNHIPGDHIPDKATVFTDEESYSFESSKFTRTISPPTLGTLR SCFSWSGGLGDFSRTPSPSPSTALQQFRRKSDSPTSLPENNMSDVSQLKSEESSDD ESHPLREEACSSQSQESGEFSLQSSNASKLSQCSSKDSDSEESDCNIKLLDSQSDQT SKLRLSHFSKKDTPLRNKVPGLYKSSSADSLSTTKIKPLGPARASGLSKKPASIQK RKHHNAENKPGLQIKLNELWKNFGFKKDSEKLPPCKKPLSPVRDNIQLTPEAEED IFNKPECGRVQRAIFQ	156
POLδ *Homo sapiens* SwissProt 受託番号 P28340 野生型	MDGKRRPGPGPGVPPKRARGGLWDDDDAPRPSQFEEDLALMEEMEAEHRLQEQ EEEELQSVLEGVADGQVPPSAIDPRWLRPTPPALDPQTEPLIFQQLEIDHYVGPAQ PVPGGPPPSRGSVPVLRAFGVTDEGFSVCCHIHGFAPYFYTPAPPGFGPEHMGDL QRELNLAISRDSRGGRELTGPAVLAVELCSRESMFGYHGHGPSPFLRITVALPRLV APARRLLEQGIRVAGLGTPSFAPYEANVDFEIRFMVDTDIVGCNWLELPAGKYAL RLKEKATQCQLEADVLWSDVVSHPPEGPWQRIAPLRVLSFDIECAGRKGIFPEPE RDPVIQICSLGLRWGEPEPFLRLALTLRPCAPILGAKVQSYEKEEDLLQAWSTFIRI MDPDVITGYNIQNFDLPYLISRAQTLKVQTFPFLGRVAGLCSNIRDSSFQSKQTGR RDTKVVSMVGRVQMDMLQVLLREYKLRSYTLNAVSFHFLGEQKEDVQHSIITD	232

【表４－４】

	LQNGNDQTRRRLAVYCLKDAYLPLRLLERLMVLVNAVEMARVTGVPLSYLLSR GQQVKVVSQLLRQAMHEGLLMPVVKSEGGEDYTGATVIEPLKGYYDVPIATLD FSSLYPSIMMAHNLCYTTLLRPGTAQKLGLTEDQFIRTPTGDEFVKTSVRKGLLP QILENLLSARKRAKAELAKETDPLRRQVLDGRQLALKVSANSVYGFTGAQVGKL PCLEISQSVTGFGRQMIEKTKQLVESKYTVENGYSTSAKVVYGDTDSVMCRFGV SSVAEAMALGREAADWVSGHFPSPIRLEFEKVYFPYLLISKKRYAGLLFSSRPDA HDRMDCKGLEAVRRDNCPLVANLVTASLRRLLIDRDPEGAVAHAQDVISDLLCN RIDISQLVITKELTRAASDYAGKQAHVELAERMRKRDPGSAPSLGDRVPYVIISAA KGVAAYMKSEDPLFVLEHSLPIDTQYYLEQQLAKPLLRIFEPILGEGRAEAVLLR GDHTRCKTVLTGKVGGLLAFAKRRNCCIGCRTVLSHQGAVCEFCQPRESELYQK EVSHLNALEERFSRLWTQCQRCQGSLHEDVICTSRDCPIFYMRKKVRKDLEDQE QLLRRFGPPGPEAW	

【０２９８】

したがって、一側面では、本開示は、ＤＮＡミスマッチ修復(ＭＭＲ)系を遮断、阻害、又は他の方法で不活性化しながら、プライム編集を使用してヌクレオチド分子(例として、ゲノム)を編集するための方法を提供する。

【０２９９】

別の側面では、本開示は、ヌクレオチド分子(例として、ゲノム)を編集するための方法を提供し、標的ヌクレオチド分子を、プライム編集因子及びＭＭＲ系の阻害剤、例として、ＭＬＨ１、ＰＭＳ２(又はＭｕｔＬアルファ)、ＰＭＳ１(又はＭｕｔＬベータ)、ＭＬＨ３(又はＭｕｔＬガンマ)、ＭｕｔＳアルファ(ＭＳＨ２-ＭＳＨ６)、ＭｕｔＳベータ(ＭＳＨ２-ＭＳＨ３)、ＭＳＨ２、ＭＳＨ６、ＰＣＮＡ、ＲＦＣ、ＥＸＯ１、ＰＯＬδ、又はＰＣＮＡの１つ以上の阻害剤と接触させることを含む。様々な態様では、阻害剤は小分子阻害剤であり得る。他の態様では、阻害剤は、抗体、例として中和抗体であり得る。更に他の態様では、阻害剤は、ＭＬＨ１、ＰＭＳ２(又はＭｕｔＬアルファ)、ＰＭＳ１(又はＭｕｔＬベータ)、ＭＬＨ３(又はＭｕｔＬガンマ)、ＭｕｔＳアルファ(ＭＳＨ２-ＭＳＨ６)、ＭｕｔＳベータ(ＭＳＨ２-ＭＳＨ３)、ＭＳＨ２、ＭＳＨ６、ＰＣＮＡ、ＲＦＣ、ＥＸＯ１、ＰＯＬδ、又はＰＣＮＡの１つ以上のドミナントネガティブ変異体、例として、ＭＬＨ１のドミナントネガティブ変異体であり得る。更に他の態様では、阻害剤は、転写のレベル、例として、ＭＬＨ１、ＰＭＳ２(又はＭｕｔＬアルファ)、ＰＭＳ１(又はＭｕｔＬベータ)、ＭＬＨ３(又はＭｕｔＬガンマ)、ＭｕｔＳアルファ(ＭＳＨ２-ＭＳＨ６)、ＭｕｔＳベータ(ＭＳＨ２-ＭＳＨ３)、ＭＳＨ２、ＭＳＨ６、ＰＣＮＡ、ＲＦＣ、ＥＸＯ１、ＰＯＬδ又はＰＣＮＡをコードする転写物のレベルをノックダウンするｓｉＲＮＡ又は他の核酸薬剤で標的化され得る。更に他の態様では、「標的ヌクレオチド分子をプライム編集因子と接触させる」工程は、(ｉ)脂質送達システムと複合体化した有効量のプライム編集因子融合タンパク質(例として、ＰＥ１又はＰＥ２)を細胞に直接送達することと、(ｉｉ)プライム編集融合タンパク質及び/又は適切なｐｅｇＲＮＡをコードするｍＲＮＡを含むｍＲＮＡ又は送達複合体を細胞に送達することと、(ｉｉｉ)１つ以上のＤＮＡベクター上のプライム編集因子融合タンパク質及び/又は適切なｐｅｇＲＮＡをコードするＤＮＡベクター(例として、ＡＡＶ又はレンチウイルスベクター、プラスミド、又は他の核酸送達ベクター)と、を包含し得る。

【０３００】

更に別の側面では、本開示は、ＭＬＨ１又はそのバリアントを遮断、阻害、又は他の方法で不活性化しながら、プライム編集を使用してヌクレオチド分子(例として、ゲノム)を編集するための方法を提供する。別の側面では、本開示は、標的ヌクレオチド分子をＭＬＨ１のプライム編集因子及び阻害剤と接触させることを含む、ヌクレオチド分子(例として、ゲノム)を編集するための方法を提供する。様々な態様では、阻害剤は小分子阻害剤であり得る。他の態様では、阻害剤は、抗ＭＬＨ１抗体、例として、ＭＬＨ１を不活性化する中和抗体であり得る。更に他の態様では、阻害剤は、ＭＬＨ１のドミナントネガティブ変異体であり得る。更に他の態様では、阻害剤は、ＭＬＨ１の転写物、例として、ＭＬＨ１をコードする転写物のレベルをノックダウンするｓｉＲＮＡ又は他の核酸薬剤のレベルで標的化され得る。更に他の態様では、「標的ヌクレオチド分子をプライム編集因子と接触させ

る」工程は、(i)脂質送達システムと複合体化した有効量のプライム編集因子融合タンパク質(例として、PE1又はPE2)を細胞に直接送達することと、(ii)プライム編集融合タンパク質及び/又は適切なpegRNAをコードするmRNAを含むmRNA又は送達複合体を細胞に送達することと、(iii)1つ以上のDNAベクター上のプライム編集因子融合タンパク質及び/又は適切なpegRNAをコードするDNAベクター(例として、AAV又はレンチウイルスベクター、プラスミド、又は他の核酸送達ベクター)と、を包含し得る。

【０３０１】

更に別の側面では、本開示は、PMS2(又はMutLアルファ)又はそのバリアントを遮断し、阻害し、又はそうでなければ不活性化しながら、プライム編集を使用してヌクレオチド分子(例として、ゲノム)を編集するための方法を提供する。別の側面では、本開示は、標的ヌクレオチド分子をPMS2(又はMutLアルファ)のプライム編集因子及び阻害剤と接触させることを含む、ヌクレオチド分子(例として、ゲノム)を編集するための方法を提供する。様々な態様では、阻害剤は小分子阻害剤であり得る。他の態様では、阻害剤は、抗PMS2(又はMutLアルファ)抗体、例としてPMS2(又はMutLアルファ)を不活性化する中和抗体であり得る。更に他の態様では、阻害剤は、PMS2(又はMutLアルファ)のドミナントネガティブ変異体であり得る。更に他の態様では、阻害剤は、PMS2(又はMutLアルファ)、例としてsiRNA又はML PMS2(又はMutLアルファ)をコードする転写物のレベルをノックダウンする他の核酸作用物質の転写レベルで標的化され得る。更に他の態様では、「標的ヌクレオチド分子をプライム編集因子と接触させる」工程は、(i)脂質送達システムと複合体化した有効量のプライム編集因子融合タンパク質(例として、PE1又はPE2)を細胞に直接送達することと、(ii)プライム編集融合タンパク質及び/又は適切なpegRNAをコードするmRNAを含むmRNA又は送達複合体を細胞に送達することと、(iii)1つ以上のDNAベクター上のプライム編集因子融合タンパク質及び/又は適切なpegRNAをコードするDNAベクター(例として、AAV又はレンチウイルスベクター、プラスミド、又は他の核酸送達ベクター)と、を包含し得る。

【０３０２】

更に別の側面では、本開示は、PMS1(又はMutLベータ)又はそのバリアントを遮断し、阻害し、又はそうでなければ不活性化しながら、プライム編集を使用してヌクレオチド分子(例として、ゲノム)を編集するための方法を提供する。別の側面では、本開示は、標的ヌクレオチド分子をPMS1(又はMutLベータ)のプライム編集因子及び阻害剤と接触させることを含む、ヌクレオチド分子(例として、ゲノム)を編集するための方法を提供する。様々な態様では、阻害剤は小分子阻害剤であり得る。他の態様では、阻害剤は、抗PMS1(又はMutLベータ)抗体、例としてPMS1(又はMutLベータ)を不活性化する中和抗体であり得る。更に他の態様では、阻害剤は、PMS1(又はMutLベータ)のドミナントネガティブ変異体であり得る。更に他の態様では、阻害剤は、PMS1(又はMutLベータ)、例として、PMS1(又はMutLベータ)をコードする転写物のレベルをノックダウンするsiRNA又は他の核酸薬剤の転写レベルで標的化され得る。更に他の態様では、「標的ヌクレオチド分子をプライム編集因子と接触させる」工程は、(i)脂質送達システムと複合体化した有効量のプライム編集因子融合タンパク質(例として、PE1又はPE2)を細胞に直接送達することと、(ii)プライム編集融合タンパク質及び/又は適切なpegRNAをコードするmRNAを含むmRNA又は送達複合体を細胞に送達することと、(iii)1つ以上のDNAベクター上のプライム編集因子融合タンパク質及び/又は適切なpegRNAをコードするDNAベクター(例として、AAV又はレンチウイルスベクター、プラスミド、又は他の核酸送達ベクター)と、を包含し得る。

【０３０３】

更に別の側面では、本開示は、MLH3(又はMutLガンマ)又はそのバリアントを遮断し、阻害し、又はそうでなければ不活性化しながら、プライム編集を使用してヌクレオチド分子(例として、ゲノム)を編集するための方法を提供する。別の側面では、本開示は、標的ヌクレオチド分子をMLH3(又はMutLガンマ)のプライム編集因子及び阻害剤と接触させることを含む、ヌクレオチド分子(例として、ゲノム)を編集するための方法を提供する

。様々な態様では、阻害剤は小分子阻害剤であり得る。他の態様では、阻害剤は、抗MLH3(又はMutLガンマ)抗体、例としてMLH3(又はMutLガンマ)を不活性化する中和抗体であり得る。更に他の態様では、阻害剤は、MLH3(又はMutLガンマ)のドミナントネガティブ変異体であり得る。更に他の態様では、阻害剤は、P MLH3(又はMutLガンマ)、例として、MLH3(又はMutLガンマ)をコードする転写物のレベルをノックダウンするsiRNA又は他の核酸薬剤の転写レベルで標的化され得る。更に他の態様では、「標的ヌクレオチド分子をプライム編集因子と接触させる」工程は、(i)脂質送達システムと複合体化した有効量のプライム編集因子融合タンパク質(例として、PE1又はPE2)を細胞に直接送達することと、(ii)プライム編集融合タンパク質及び/又は適切なpegRNAをコードするmRNAを含むmRNA又は送達複合体を細胞に送達することと、(iii)1つ以上のDNAベクター上のプライム編集因子融合タンパク質及び/又は適切なpegRNAをコードするDNAベクター(例として、AAV又はレンチウイルスベクター、プラスミド、又は他の核酸送達ベクター)と、を包含し得る。

【０３０４】

更に別の側面では、本開示は、MutS alpha(MSH2-MSH6)又はそのバリアントを遮断し、阻害し、又はそうでなければ不活性化しながら、プライム編集を使用してヌクレオチド分子(例として、ゲノム)を編集するための方法を提供する。別の側面において、本開示は、ヌクレオチド分子(例として、ゲノム)を編集するための方法であって、標的ヌクレオチド分子をプライム編集因子及びMutSアルファ(MSH2-MSH6)の阻害剤と接触させることを含む、方法を提供する。様々な態様では、阻害剤は小分子阻害剤であり得る。他の態様では、阻害剤は、抗MutSアルファ(MSH2-MSH6)抗体、例として、MutSアルファ(MSH2-MSH6)を不活性化する中和抗体であり得る。更に他の態様では、阻害剤は、MutSアルファ(MSH2-MSH6)のドミナントネガティブ変異体であり得る。更に他の態様では、阻害剤は、MutSアルファ(MSH2-MSH6)、例として、MutSアルファ(MSH2-MSH6)をコードする転写物のレベルをノックダウンするsiRNA又は他の核酸薬剤の転写レベルで標的化され得る。更に他の態様では、「標的ヌクレオチド分子をプライム編集因子と接触させる」工程は、(i)脂質送達システムと複合体化した有効量のプライム編集因子融合タンパク質(例として、PE1又はPE2)を細胞に直接送達することと、(ii)プライム編集融合タンパク質及び/又は適切なpegRNAをコードするmRNAを含むmRNA又は送達複合体を細胞に送達することと、(iii)1つ以上のDNAベクター上のプライム編集因子融合タンパク質及び/又は適切なpegRNAをコードするDNAベクター(例として、AAV又はレンチウイルスベクター、プラスミド、又は他の核酸送達ベクター)と、を包含し得る。

【０３０５】

更に別の側面では、本開示は、MSH2又はそのバリアントを遮断、阻害、又は他の方法で不活性化しながら、プライム編集を使用してヌクレオチド分子(例として、ゲノム)を編集するための方法を提供する。別の側面では、本開示は、標的ヌクレオチド分子をMSH2のプライム編集因子及び阻害剤と接触させることを含む、ヌクレオチド分子(例として、ゲノム)を編集するための方法を提供する。様々な態様では、阻害剤は小分子阻害剤であり得る。他の態様では、阻害剤は、抗MSH2抗体、例として、MSH2を不活性化する中和抗体であり得る。更に他の態様では、阻害剤は、MSH2のドミナントネガティブ変異体であり得る。更に他の態様では、阻害剤は、MSH2の転写物、例として、MSH2をコードする転写物のレベルをノックダウンするsiRNA又は他の核酸薬剤のレベルで標的化され得る。更に他の態様では、「標的ヌクレオチド分子をプライム編集因子と接触させる」工程は、(i)脂質送達システムと複合体化した有効量のプライム編集因子融合タンパク質(例として、PE1又はPE2)を細胞に直接送達することと、(ii)プライム編集融合タンパク質及び/又は適切なpegRNAをコードするmRNAを含むmRNA又は送達複合体を細胞に送達することと、(iii)1つ以上のDNAベクター上のプライム編集因子融合タンパク質及び/又は適切なpegRNAをコードするDNAベクター(例として、AAV又はレンチウイルスベクター、プラスミド、又は他の核酸送達ベクター)と、を包含し得る。

【０３０６】

更に別の側面では、本開示は、MSH6又はそのバリアントを遮断、阻害、又は他の方法で不活性化しながら、プライム編集を使用してヌクレオチド分子(例として、ゲノム)を編集するための方法を提供する。別の側面では、本開示は、標的ヌクレオチド分子をMSH6のプライム編集因子及び阻害剤と接触させることを含む、ヌクレオチド分子(例として、ゲノム)を編集するための方法を提供する。様々な態様では、阻害剤は小分子阻害剤であり得る。他の態様では、阻害剤は、抗MSH6抗体、例として、MSH6を不活性化する中和抗体であり得る。更に他の態様では、阻害剤は、MSH6のドミナントネガティブ変異体であり得る。更に他の態様では、阻害剤は、MSH6の転写物、例として、MSH6をコードする転写物のレベルをノックダウンするsiRNA又は他の核酸薬剤のレベルで標的化され得る。更に他の態様では、「標的ヌクレオチド分子をプライム編集因子と接触させる」工程は、(i)脂質送達システムと複合体化した有効量のプライム編集因子融合タンパク質(例として、PE1又はPE2)を細胞に直接送達することと、(ii)プライム編集融合タンパク質及び/又は適切なpegRNAをコードするmRNAを含むmRNA又は送達複合体を細胞に送達することと、(iii)1つ以上のDNAベクター上のプライム編集因子融合タンパク質及び/又は適切なpegRNAをコードするDNAベクター(例として、AAV又はレンチウイルスベクター、プラスミド、又は他の核酸送達ベクター)と、を包含し得る。

【０３０７】

更に別の側面では、本開示は、PCNA又はそのバリアントを遮断、阻害、又は他の方法で不活性化しながら、プライム編集を使用してヌクレオチド分子(例として、ゲノム)を編集するための方法を提供する。別の側面では、本開示は、標的ヌクレオチド分子をPCNAのプライム編集因子及び阻害剤と接触させることを含む、ヌクレオチド分子(例として、ゲノム)を編集するための方法を提供する。様々な態様では、阻害剤は小分子阻害剤であり得る。他の態様では、阻害剤は、抗PCNA抗体、例として、PCNAを不活性化する中和抗体であり得る。更に他の態様では、阻害剤は、PCNAのドミナントネガティブ変異体であり得る。更に他の態様では、阻害剤は、PCNAの転写物、例として、PCNAをコードする転写物のレベルをノックダウンするsiRNA又は他の核酸薬剤のレベルで標的化され得る。更に他の態様では、「標的ヌクレオチド分子をプライム編集因子と接触させる」工程は、(i)脂質送達システムと複合体化した有効量のプライム編集因子融合タンパク質(例として、PE1又はPE2)を細胞に直接送達することと、(ii)プライム編集融合タンパク質及び/又は適切なpegRNAをコードするmRNAを含むmRNA又は送達複合体を細胞に送達することと、(iii)1つ以上のDNAベクター上のプライム編集因子融合タンパク質及び/又は適切なpegRNAをコードするDNAベクター(例として、AAV又はレンチウイルスベクター、プラスミド、又は他の核酸送達ベクター)と、を包含し得る。

【０３０８】

更に別の側面では、本開示は、RFC又はそのバリアントを遮断、阻害、又は他の方法で不活性化しながら、プライム編集を使用してヌクレオチド分子(例として、ゲノム)を編集するための方法を提供する。別の側面では、本開示は、標的ヌクレオチド分子をRFCのプライム編集因子及び阻害剤と接触させることを含む、ヌクレオチド分子(例として、ゲノム)を編集するための方法を提供する。様々な態様では、阻害剤は小分子阻害剤であり得る。他の態様では、阻害剤は、抗RFC抗体、例として、RFCを不活性化する中和抗体であり得る。更に他の態様では、阻害剤は、RFCのドミナントネガティブ変異体であり得る。更に他の態様では、阻害剤は、RFCの転写物、例として、RFCをコードする転写物のレベルをノックダウンするsiRNA又は他の核酸薬剤のレベルで標的化され得る。更に他の態様では、「標的ヌクレオチド分子をプライム編集因子と接触させる」工程は、(i)脂質送達システムと複合体化した有効量のプライム編集因子融合タンパク質(例として、PE1又はPE2)を細胞に直接送達することと、(ii)プライム編集融合タンパク質及び/又は適切なpegRNAをコードするmRNAを含むmRNA又は送達複合体を細胞に送達することと、(iii)1つ以上のDNAベクター上のプライム編集因子融合タンパク質及び/又は適切なpegRNAをコードするDNAベクター(例として、AAV又はレンチウイルスベクター、プラスミド、又は他の核酸送達ベクター)と、を包含し得る。

【０３０９】
更に別の側面では、本開示は、ＥＸＯ１又はそのバリアントを遮断、阻害、又は他の方法で不活性化しながら、プライム編集を使用してヌクレオチド分子(例として、ゲノム)を編集するための方法を提供する。別の側面では、本開示は、標的ヌクレオチド分子をＥＸＯ１のプライム編集因子及び阻害剤と接触させることを含む、ヌクレオチド分子(例として、ゲノム)を編集するための方法を提供する。様々な態様では、阻害剤は小分子阻害剤であり得る。他の態様では、阻害剤は、抗ＥＸＯ１抗体、例として、ＥＸＯ１を不活性化する中和抗体であり得る。更に他の態様では、阻害剤は、ＥＸＯ１のドミナントネガティブ変異体であり得る。更に他の態様では、阻害剤は、ＥＸＯ１の転写物、例として、ＥＸＯ１をコードする転写物のレベルをノックダウンするｓｉＲＮＡ又は他の核酸薬剤のレベルで標的化され得る。更に他の態様では、「標的ヌクレオチド分子をプライム編集因子と接触させる」工程は、(ｉ)脂質送達システムと複合体化した有効量のプライム編集因子融合タンパク質(例として、ＰＥ１又はＰＥ２)を細胞に直接送達することと、(ｉｉ)プライム編集融合タンパク質及び/又は適切なｐｅｇＲＮＡをコードするｍＲＮＡを含むｍＲＮＡ又は送達複合体を細胞に送達することと、(ｉｉｉ)１つ以上のＤＮＡベクター上のプライム編集因子融合タンパク質及び/又は適切なｐｅｇＲＮＡをコードするＤＮＡベクター(例として、ＡＡＶ又はレンチウイルスベクター、プラスミド、又は他の核酸送達ベクター)と、を包含し得る。

【０３１０】
更に別の側面では、本開示は、ＰＯＬδ又はそのバリアントを遮断、阻害、又は他の方法で不活性化しながら、プライム編集を使用してヌクレオチド分子(例として、ゲノム)を編集するための方法を提供する。別の側面では、本開示は、標的ヌクレオチド分子をＰＯＬδのプライム編集因子及び阻害剤と接触させることを含む、ヌクレオチド分子(例として、ゲノム)を編集するための方法を提供する。様々な態様では、阻害剤は小分子阻害剤であり得る。他の態様では、阻害剤は、抗ＰＯＬδ抗体、例として、ＰＯＬδを不活性化する中和抗体であり得る。更に他の態様では、阻害剤は、ＰＯＬδのドミナントネガティブ変異体であり得る。更に他の態様では、阻害剤は、ＰＯＬδの転写物、例として、ＰＯＬδをコードする転写物のレベルをノックダウンするｓｉＲＮＡ又は他の核酸薬剤のレベルで標的化され得る。更に他の態様では、「標的ヌクレオチド分子をプライム編集因子と接触させる」工程は、(ｉ)脂質送達システムと複合体化した有効量のプライム編集因子融合タンパク質(例として、ＰＥ１又はＰＥ２)を細胞に直接送達することと、(ｉｉ)プライム編集融合タンパク質及び/又は適切なｐｅｇＲＮＡをコードするｍＲＮＡを含むｍＲＮＡ又は送達複合体を細胞に送達することと、(ｉｉｉ)１つ以上のＤＮＡベクター上のプライム編集因子融合タンパク質及び/又は適切なｐｅｇＲＮＡをコードするＤＮＡベクター(例として、ＡＡＶ又はレンチウイルスベクター、プラスミド、又は他の核酸送達ベクター)と、を包含し得る。

【０３１１】
更に他の側面では、本開示は、ＭＭＲ経路の阻害剤を提供する必要なしに、標的核酸分子に導入された変化のＭＭＲ経路による修正が回避されるプライム編集のための方法を提供する。驚くべきことに、標的核酸上の標的部位と比較して連続したヌクレオチドのミスマッチで設計されたｐｅｇＲＮＡ、例えば3つ以上の連続したミスマッチを有するｐｅｇＲＮＡは、ＭＭＲ経路による修正を回避することができ、その結果、プライム編集を使用した単一ヌクレオチドのミスマッチの導入と比較して、プライム編集効率の増加及び/又はインデル形成の頻度の減少をもたらす。更に、複数の連続したヌクレオチド、例えば、3個以上の連続したヌクレオチド、又はプライム編集によって導入された１０個以上の連続したヌクレオチド長の挿入及び欠失もまた、ＭＭＲ経路による修正を回避してもよく、その結果、対応する対照ｐｅｇＲＮＡ(例として、3つ以上の連続するヌクレオチドの挿入又は欠失を導入しない対照ｐｅｇＲＮＡ)によるプライム編集と比較して、プライム編集効率の増加及び/又はインデル形成の頻度の減少がもたらされる。いくつかの態様において、１０個又はそれを超える連続するヌクレオチドの挿入又は欠失を導入するプライム編集は、プライム編集を用いる１０ヌクレオチド長未満の挿入又は欠失の導入と比較して、プライム編集効率の増加及び/又はインデル頻度の減少をもたらす。

【０３１２】
したがって、一側面では、本開示は、核酸分子を、プライム編集因子及び核酸分子上の標的部位に対して3つ以上の連続するヌクレオチドミスマッチを含むその伸長アーム上のDNA合成テンプレートを含むpegRNAと接触させることを含む、プライム編集によって核酸分子を編集するための方法を提供する。いくつかの態様では、pegRNAは、編集対象の核酸分子(例として、二本鎖標的DNA)の内因性配列と比較して1つ以上のヌクレオチド編集を含むDNA合成テンプレートを含み、1つ以上のヌクレオチド編集は、(i)意図された変化が、核酸分子内の突然変異(例として、疾患関連変異)を修正するx個の連続するヌクレオチドの挿入、欠失、又は置換であること、及び(ii)x個のヌクレオチドに直接隣接するy個の連続するヌクレオチドの挿入、欠失、又は置換であることを含み、(x＋y)は3以上の整数である。いくつかの態様において、y個の連続するヌクレオチドの挿入、欠失又は置換はサイレント変異である。いくつかの態様において、y個の連続するヌクレオチドの挿入、欠失又は置換は良性変異である。サイレント変異は、標的核酸分子のコード領域又は標的核酸分子の非コード領域に存在してもよい。サイレント変異がコード領域に存在する場合、それらは、未編集核酸分子と同じアミノ酸をコードする1つ以上の代替コドンを核酸分子に導入する。あるいは、サイレント変異が非コード領域又はコード領域と非コード領域との接合部(例として、イントロン/エクソン接合部)にある場合、サイレント変異は、スプライシング、遺伝子調節、RNA寿命、又は核酸分子上の標的部位の他の生物学的特性に影響を及ぼさない核酸分子の領域に存在してもよい。良性変異は、標的核酸配列によってコードされるタンパク質又はポリペプチドのアミノ酸配列を変化させるが、タンパク質又はポリペプチドの発現及び/又は機能を損なわないか又は実質的に損なわないヌクレオチド変化又はアミノ酸変化を指してもよい。いくつかの態様において、xは、1～50の整数である。いくつかの態様において、yは、1～50の整数である。いくつかの態様では、yは1以上の整数である。いくつかの態様では、サイレント変異(複数可)を含めることにより、効率を増加させ、意図しないインデル頻度を低下させ、及び/又はプライム編集によって編集結果の純度を改善する。本明細書で使用される場合、「プライム編集結果の純度」という用語は、プライム編集から生じる意図しないインデルに対する意図した編集の比を指してもよい。いくつかの態様において、サイレント変異(複数可)を含めることにより、サイレント変異(複数可)を含まない対照pegRNA、例として、x個の連続するヌクレオチドの挿入、欠失、又は置換を包含し、y個の連続するヌクレオチドの挿入、欠失、又は置換を包含しない対照pegRNAによるプライム編集と比較して、少なくとも1.5倍、少なくとも2.0倍、少なくとも2.5倍、少なくとも3.0倍、少なくとも3.5倍、少なくとも4.0倍、少なくとも4.5倍、少なくとも5.0倍、少なくとも5.5倍、少なくとも6.0倍、少なくとも6.5倍、少なくとも7.0倍、少なくとも7.5倍、少なくとも8.0倍、少なくとも8.5倍、少なくとも9.0倍、少なくとも9.5倍、少なくとも10.0倍、少なくとも11倍、少なくとも12倍、少なくとも13倍、少なくとも14倍、少なくとも15倍、少なくとも16倍、少なくとも17倍、少なくとも18倍、少なくとも19倍、少なくとも20倍、少なくとも21倍、少なくとも22倍、少なくとも23倍、少なくとも24倍、少なくとも25倍、少なくとも26倍、少なくとも27倍、少なくとも28倍、少なくとも29倍、少なくとも30倍、少なくとも31倍、少なくとも32倍、少なくとも33倍、少なくとも34倍、少なくとも35倍、少なくとも36倍、少なくとも37倍、少なくとも38倍、少なくとも39倍、少なくとも40倍、少なくとも41倍、少なくとも42倍、少なくとも43倍、少なくとも44倍、少なくとも45倍、少なくとも46倍、少なくとも47倍、少なくとも48倍、少なくとも49倍、少なくとも50倍、少なくとも51倍、少なくとも52倍、少なくとも53倍、少なくとも54倍、少なくとも55倍、少なくとも56倍、少なくとも57倍、少なくとも58倍、少なくとも59倍、少なくとも60倍、少なくとも61倍、少なくとも62倍、少なくとも63倍、少なくとも64倍、少なくとも65倍、少なくとも66倍、少なくとも67倍、少なくとも68倍、少なくとも69倍、少なくとも70倍、少なくとも71倍、少なくとも72倍、少なくとも73倍、少なくとも74倍、又は少なくとも75倍、プライム編集によって、効率を増加させ、意図しないインデル頻度を低下させ、及び/又は編集結果純度を改善する。

【０３１３】
いくつかの態様では、3つ以上の連続するヌクレオチドのミスマッチの少なくとも1つは、核酸分子から発現されるタンパク質のアミノ酸配列の変化をもたらす。いくつかの態様では、連続するヌクレオチドのミスマッチのうちの2つ以上が、核酸分子から発現されるタンパク質のアミノ酸配列の変化をもたらす。いくつかの態様では、ヌクレオチドのミスマッチの少なくとも1つは、核酸分子から発現されるタンパク質のアミノ酸配列の変化をもたらさないサイレント変異である。サイレント変異は、標的核酸分子のコード領域又は標的核酸分子の非コード領域に存在してもよい。サイレント変異がコード領域に存在する場合、それらは、未編集核酸分子と同じアミノ酸をコードする1つ以上の代替コドンを核酸分子に導入する。あるいは、サイレント変異が非コード領域にある場合、サイレント変異は、スプライシング、遺伝子調節、RNA寿命、又は核酸分子上の標的部位の他の生物学的特性に影響を及ぼさない核酸分子の領域に存在してもよい。
【０３１４】
3つ以上の任意の数の連続するヌクレオチドのミスマッチを使用して、MMR経路による修正を回避する利点を達成し得る。いくつかの態様では、pegRNA上の伸長アームのDNA合成テンプレートは、プライム編集によって編集された核酸分子内の標的部位の内因性配列に対して3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、又は25個の連続するヌクレオチドミスマッチを含む。いくつかの態様では、pegRNA上の伸長アームのDNA合成テンプレートは、プライム編集によって編集された核酸分子内の標的部位の内因性配列に対して3、4、又は5個の連続するヌクレオチドミスマッチを含む。いくつかの態様では、pegRNA上の伸長アームのDNA合成テンプレートは、プライム編集によって編集された核酸分子内の標的部位の内因性配列に対して6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、又は20の連続するヌクレオチドミスマッチを含む。いくつかの態様では、pegRNA上の伸長アームのDNA合成鋳型は、核酸分子上の標的部位と比較して、3つ以上、4つ以上、5つ以上、6つ以上、7つ以上、8つ以上、9つ以上、又は10個以上の連続するヌクレオチドミスマッチを含む。
【０３１５】
別の側面では、本開示は、プライム編集によって核酸分子を編集するための方法であって、核酸分子を、プライム編集因子、及び核酸分子上の標的部位に対して10個以上のヌクレオチドの挿入又は欠失を含むその伸長アーム上のDNA合成鋳型を含むpegRNAと接触させることを含む、方法を提供する。10ヌクレオチド以上の長さの挿入及び欠失は、プライム編集によって導入された場合、MMR経路による修正を回避し、したがって、MMRの阻害剤を提供する必要なしにMMR経路の阻害から利益を取得し得る。10ヌクレオチドを超える任意の長さの挿入及び欠失が使用されて、MMR経路による修正を回避する利益を達成し得る。いくつかの態様において、DNA合成鋳型は、プライム編集によって編集された核酸分子の標的部位における内因性配列に対して10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24又は25ヌクレオチドの挿入又は欠失を含む。いくつかの態様において、DNA合成鋳型は、核酸分子上の標的部位に対して11個以上のヌクレオチド、12個以上のヌクレオチド、13個以上のヌクレオチド、14個以上のヌクレオチド、15個以上のヌクレオチド、16個以上のヌクレオチド、17個以上のヌクレオチド、18個以上のヌクレオチド、19個以上のヌクレオチド、20個以上のヌクレオチド、21個以上のヌクレオチド、22個以上のヌクレオチド、23個以上のヌクレオチド、24個以上のヌクレオチド、又は25個以上のヌクレオチドの挿入又は欠失を含む。特定の態様では、DNA合成鋳型は、核酸分子上の標的部位に対して15個以上のヌクレオチドの挿入又は欠失を含む。
【０３１６】
本開示は、標的部位のプライム編集を行いながらDNAミスマッチ修復経路を阻害することによって、改善された編集効率及び/又は低減されたインデル形成を有するプライム編集のための組成物及び方法を提供する。したがって、本開示は、プライム編集によって

核酸分子を編集するための方法であって、核酸分子をプライム編集因子、pegRNA、及びDNAミスマッチ修復経路の阻害剤と接触させ、それによって編集効率を高め、及び/又はインデル形成を低下させて、標的部位に核酸分子に対する1つ以上の修飾をインストールすることを伴う、方法を提供する。本開示は更に、napDNAbpをコードする核酸配列、ポリメラーゼ、及びDNAミスマッチ修復経路の阻害剤を含むプライム編集によってDNA標的部位を編集するためのポリヌクレオチドを提供し、ここでnapDNAbp及びポリメラーゼは、編集効率の向上及び/又はインデル形成の低下を伴ってDNA標的部位に1つ以上の修飾をインストールするpegRNAの存在下で可能である。したがって、本明細書に記載の方法及び組成物は、核酸プログラム可能DNA結合タンパク質(napDNAbp)を含んでもよいプライム編集因子を利用する。

【０３１７】

プライム編集因子:napDNAbpドメイン

一側面では、本明細書に記載されるプライム編集因子のnapDNAbpは、ガイド核酸又はその一部(例として、DNA標的のプロトスペーサにアニーリングするガイドRNAのスペーサ)に相補的なDNA鎖(すなわち、標的鎖)を含むDNA配列にnapDNAbpを局在化する少なくとも1つのガイド核酸(例として、ガイドRNA又はPEgRNA)と会合又は複合体化され得る。換言すれば、ガイド核酸は、DNA中のプロトスペーサの相補的配列に局在して結合するようにnapDNAbp(例として、Cas9又は同等物)を「プログラム」する。

【０３１８】

任意の適切なnapDNAbpは、本明細書に記載の方法及び組成物で利用されるプライム編集因子で使用されてもよい。様々な態様では、napDNAbpは、任意のII型、V型、又はVI型CRISPR-Cas酵素を包含する、任意のクラス2 CRISPR-Casシステムであってもよい。ゲノム編集のためのツールとしてのCRISPR-Casの急速な発展を考えると、Cas9及びCas9オルソログ等のCRISPR-Cas酵素を記載及び/又は同定するために使用される命名法が絶えず開発されてきた。本出願は、古い及び/又は新しくてもよい命名法を有するCRISPR-Cas酵素を参照する。当業者は、使用されている命名法に基づいて、それが古い(すなわち、「レガシー」)命名法であるか新しい命名法であるかにかかわらず、本出願で言及されている特定のCRISPR-Cas酵素を同定することができる。CRISPR-Cas命名法は、Makarova et al.,「Classification and Nomenclature of CRISPR-Cas Systems:Where from Here？,」The CRISPR Journal,Vol.1.No.5,2018で広く議論されており、その全内容は参照により本明細書に組み込まれる。本出願の任意の所与の例で使用される特定のCRISPR-Cas命名法は、決して限定するものではなく、当業者は、どのCRISPR-Cas酵素が参照されているかを識別することができる。

【０３１９】

例えば、以下のタイプII、タイプV及びタイプVIクラス2 CRISPR-Cas酵素は、当技術分野で認識されている以下の古い(すなわち、レガシー)及び新しい名称を有する。これらの酵素及び/又はそのバリアントのそれぞれは、本明細書に記載の方法及び組成物で利用されるプライム編集因子と共に使用されてもよい。

【表５】

レガシー命名法	現在の命名法＊
II型CRISPR-Cas酵素	
Cas9	同じ
V型CRISPR-Cas酵素	
Cpf1	Cas12a
CasX	Cas12e
C2c1	Cas12b1
Cas12b2	同じ
C2c3	Cas12c
CasY	Cas12d
C2c4	同じ
C2c8	同じ
C2c5	同じ
C2c10	同じ
C2c9	同じ
VI型CRISPR-Cas酵素	
C2c2	Cas13a
Cas13d	同じ
C2c7	Cas13c
C2c6	Cas13b

＊Makarova et al.,The CRISPR Journal,Vol.1,No.5,2018を参照。

【０３２０】

理論に束縛されるものではないが、本明細書で企図される特定のnapDNAbpの作用機序は、Rループを形成し、それによってnapDNAbpが二本鎖DNA標的の巻き戻しを誘導し、それによってnapDNAbpによって結合された領域内の鎖を分離する工程を包含する。次いで、ガイドRNAスペーサは、プロトスペーサ配列に相補的な領域で「標的鎖」にハイブリダイズする。これは、標的鎖に相補的な「非標的鎖」に取って代わり、これはRループの単鎖領域を形成する。いくつかの態様において、napDNAbpは1以上のヌクレアーゼ活性を包含しており、次いでDNAを切ることで、様々なタイプの病変を切り離す。例えば、napDNAbpは、非標的鎖を第1の場所にて切るか、及び/又は標的鎖を第2の場所にて切る、ヌクレアーゼ活性を含んでいてもよい。ヌクレアーゼ活性に応じて標的DNAが切られることで、両鎖とも切られた「二本鎖切断」を形成し得る。他の態様において、標的DNAは単一の部位でしか切られ得ない、すなわち、DNAは一方の鎖上に「ニックが入っている(nicked)」。種々のヌクレアーゼ活性をもつ例示のnapDNAbpは、「Cas9ニッカーゼ」(「nCas9」)、及びヌクレアーゼ活性を一切有さない不活性化Cas9(「不活性型Cas9」又は「dCas9」)を包含する。

【０３２１】

本開示の方法及び組成物で利用されるプライム編集因子に関連して使用され得る様々なnapDNAbpの以下の説明は、決して限定することを意味されるものではない。プライム編集因子は、知られているか又は指向性進化若しくは別様の変異プロセスによって作られ得るか若しくは進化させられ得る標準的なSpCas9又はいずれかのオルソログCas9タンパク質又はいずれかのバリアントCas9タンパク質を含んでもよく、Cas9のいずれかの天然に存在するバリアント、変異体、又は別様に操作されたバージョンを包含する。種々の態様において、Cas9又はCas9バリアントはニッカーゼ活性を有し、すなわち標的DNA配列の一方の鎖のみを切断する。他の態様において、Cas9又はCas9バリアントは不活性なヌクレアーゼを有し、すなわち「不活性型」Cas9タンパク質である。用いられてもよい他のバリアントCas9タンパク質は、(例として、より容易な送達のために)標準的なSpCas9よりも小さい分子量を有するか又は修飾若しくは再配置された一次アミノ酸構造

(例として循環置換体フォーマット)を有するものである。

【０３２２】

本明細書中に記載される方法及び組成物において利用されるプライム編集因子はまた、収束進化の結果であるCas12a(Cpf1)及びCas12b1タンパク質を包含するCas9同等物を含んでもよい。本明細書において用いられるnapDNAbp(例として、SpCas9、Cas9バリアント、又はCas9等価物)は、それらのPAM特異性を変改/増強する種々の修飾をもまた含有してもよい。最後に、本明細書は、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は少なくとも99.9%配列同一性を参照Cas9配列、例えば参照SpCas9標準的な配列又は参照Cas9等価物(例として、Cas12a(Cpf1))に対して有するいずれかのCas9、Cas9バリアント、又はCas9等価物を企図する。

【０３２３】

napDNAbpは、CRISPR(clustered regularly interspaced short palindromic repeat)関連ヌクレアーゼであり得る。上に概説したように、CRISPRは、可動遺伝因子(ウイルス、転移因子、及び接合性プラスミド)に対して保護を提供する適応免疫系である。CRISPRクラスターは、スペーサ、先行する可動因子に相補的な配列、及び標的化侵入核酸を含有する。CRISPRクラスターは転写され、プロセスを受けて(processed)CRISPR RNA(crRNA)になる。II型CRISPR系において、pre-crRNAの正しいプロセシングは、transでコードされた低分子(small)RNA(tracrRNA)、内因性リボヌクレアーゼ3(rnc)、及びCas9タンパク質を要求する。tracrRNAは、pre-crRNAの、リボヌクレアーゼ3に補助された(-aided)プロセシングのためのガイドとして働く。続いて、Cas9/crRNA/tracrRNAは、スペーサに相補的な線状又は環状のdsDNA標的をエンドヌクレアーゼ的に切断する。crRNAに相補的ではない標的鎖は、最初にエンドヌクレアーゼ的に切られ、次いで3'-5'エキソヌクレアーゼ的に切り取られる。本来、DNAの結合及び切断は、典型的には、タンパク質及び両RNAを要求する。しかしながら、シングルガイドRNA(「sgRNA」、又は単に「gRNA」)は、crRNAとtracrRNAとの両方の側面を単一RNA種中へ組み込むために、操作され得る。例として、その全内容が参照により本明細書に組み込まれるJinek M.et al.,Science 337:816-821(2012)を参照。

【０３２４】

いくつかの態様では、napDNAbpは、標的配列上において及び/又は標的配列の相補体上等、標的配列の位置付けにおける一方又は両方の鎖の切断を導く。いくつかの態様では、napDNAbpは、標的配列の最初の又は最後のヌクレオチドから約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、50、100、200、500、又はより多くの塩基対以内において、一方又は両方の鎖の切断を導く。いくつかの態様では、ベクターは、変異したnapDNAbpが標的配列を含有する標的ポリヌクレオチドの一方又は両方の鎖を切断する能力を欠くようにして対応する野生型酵素に対して変異しているnapDNAbpをコードする。例えば、S.pyogenesからのCas9のRuvC I触媒ドメイン上のアスパラギン酸からアラニンの置換(D10A)は、両鎖を切断するヌクレアーゼからニッカーゼ(一本鎖を切断する)へとCas9を変換する。Cas9をニッカーゼにする変異の他の例は、限定なしに、標準的なSpCas9配列を又は他のCas9バリアント若しくはCas9等価物の同等のアミノ酸位置を参照して、H840A、N854A、及びN863Aを包含する。

【０３２５】

本明細書において用いられる用語「Casタンパク質」は、天然から得られる全長Casタンパク質、天然に存在するCasタンパク質とは異なる配列を有する組換えCasタンパク質、又は本開示の方法に必要とされる全て若しくは有意な量の不可欠の基本機能、すなわち(i)標的DNAに対するCasタンパク質の核酸プログラム可能結合の所有及び(ii)1つの鎖上で標的DNA配列へニックを入れる能力をそれでもなお保持するCasタンパク質のいずれかのフラグメントを指す。本明細書において企図されるCasタンパク質は、CRISPR Cas9タンパク質、及びCas9等価物、バリアント(例として、Cas9ニッカーゼ(nCas9)又は

ヌクレアーゼ不活性型Cas9(dCas9))ホモログ、オルソログ、又はパラログを、天然に存在するか又は天然に存在しないか(例として、操作されたか又は組み換えか)にかかわらず包摂し、いずれかのクラス2 CRISPRシステム(例としてII、V、VI型)からのCas9等価物を包含してもよく、Cas12a(Cpf1)、Cas12e(CasX)、Cas12b1(C2c1)、Cas12b2、Cas12c(C2c3)、C2c4、C2c8、C2c5、C2c10、C2c9 Cas13a(C2c2)、Cas13d、Cas13c(C2c7)、Cas13b(C2c6)、及びCas13bを包含する。更なるCas等価物は、Makarova et al.,「C2c2 is a single-component programmable RNA-guided RNA-targeting CRISPR effector,」Science 2016;353(6299)and Makarova et al.,「Classification and Nomenclature of CRISPR-Cas Systems:Where from Here?,」The CRISPR Journal,Vol.1.No.5,2018に記載されており、その内容は参照により本明細書に組み込まれる。

【０３２６】

用語「Cas9」又は「Cas9ヌクレアーゼ」又は「Cas9部分」又は「Cas9ドメイン」は、いずれかの生物からのいずれかの天然に存在するCas9、いずれかの天然に存在するCas9等価物又はその機能的フラグメント、いずれかの生物からのいずれかのCas9ホモログ、オルソログ、又はパラログ、及び天然に存在するか又は操作されたCas9のいずれかの変異体又はバリアントを包摂する。用語Cas9は特に限定することを意味されず、「Cas9又は等価物」と呼ばれてもよい。例示のCas9タンパク質は更に本明細書に記載及び/又は当該技術分野において記載されており、参照によって本明細書に組み込まれる。本開示は、本明細書中に記載される方法及び組成物において利用されるプライム編集因子において使用される特定のCas9に関して制限されない。

【０３２７】

本明細書に記されるCas9ヌクレアーゼ配列及び構造は当業者には周知である(例として、「Complete genome sequence of an M1 strain of Streptococcus pyogenes.」Ferretti et al.,J.J.,McShan W.M.,Ajdic D.J.,Savic D.J.,Savic G.,Lyon K.,Primeaux C.,Sezate S.,Suvorov A.N.,Kenton S.,Lai H.S.,Lin S.P.,Qian Y.,Jia H.G.,Najar F.Z.,Ren Q.,Zhu H.,Song L.,White J.,Yuan X.,Clifton S.W.,Roe B.A.,McLaughlin R.E.,Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.98:4658-4663(2001);「CRISPR RNA maturation by trans-encoded small RNA and host factor RNase III.」Deltcheva E.,Chylinski K.,Sharma C.M.,Gonzales K.,Chao Y.,Pirzada Z.A.,Eckert M.R.,Vogel J.,Charpentier E.,Nature 471:602-607(2011);及び「A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity.」Jinek M.,Chylinski K.,Fonfara I.,Hauer M.,Doudna J.A.,Charpentier E.Science 337:816-821(2012)(これら各々の内容全体は参照により本明細書に組み込まれる)を参照)。

【０３２８】

Cas9及びCas9等価物の例が次の通り提供される;しかしながら、これらの特定の例は限定することを意味されない。本開示の方法及び組成物で利用されるプライム編集因子は、任意の適切なCas9又はCas9同等物を包含する任意の適切なnapDNAbpを使用してもよい。

【０３２９】

A.野生型標準SpCas9

一態様において、本明細書中に記載される方法及び組成物において利用されるプライム編集因子構築物は、S.pyogenes由来の「標準的なSpCas9」ヌクレアーゼを含んでもよく、これは、ゲノム工学のためのツールとして広く使用されており、クラス2 CRISPR-Cas系の酵素のタイプIIサブグループとして分類される。このCas9タンパク質は、2つの別物のヌクレアーゼドメインを含有する大きいマルチドメインタンパク質である。1つの又は両方のヌクレアーゼ活性を廃止するための点変異がCas9上に導入され得、夫々ニッカーゼCas9(nCas9)又は不活性型Cas9(dCas9)をもたらす。これは、sgRNAによってプログラムされる様式でDNAに結合するその能力をなお保持する。原理的には、別の

タンパク質又はドメインに融合されるときに、Cas9又はそのバリアント(例としてnCas9)は、単純に適当なsgRNAとの共発現によって、そのタンパク質を実質的にいずれかのDNA配列へと標的化し得る。本明細書において用いられる標準的なSpCas9タンパク質は、次のアミノ酸配列を有するStreptococcus pyogenesからの野生型タンパク質を指す:

【表６－１】

説明	配列	配列番号
SpCas9 *Streptococcus pyogenes* M1 SwissProt 受託番号 Q99ZW2 野生型	MDKKYSIGLDIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFD SGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEE DKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIK FRGHFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSK SRRLENLIAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDD DLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEH HQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEK MDGTEELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDN REKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSF IERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQ KKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLL KIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKR RRYTGWGRLSRKLINGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDI QKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIE MARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYL QNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDHIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDN VPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQLV ETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVR EINNYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEI GKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVR KVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPT VAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKK DLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLK GSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKP IREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLYET RIDLSQLGGD	2
SpCas9 SwissProt 受託番号 Q99ZW2 *Streptococcus pyogenes 0*) 逆翻訳	ATGGATAAAAAATATAGCATTGGCCTGGATATTGGCACCAACAGCGTGGGC TGGGCGGTGATTACCGATGAATATAAAGTGCCGAGCAAAAAATTTAAAGTG CTGGGCAACACCGATCGCCATAGCATTAAAAAAAACCTGATTGGCGCGCTG CTGTTTGATAGCGGCGAAACCGCGGAAGCGACCCGCCTGAAACGCACCGCG CGCCGCCGCTATACCCGCCGCAAAAACCGCATTTGCTATCTGCAGGAAATTT TTAGCAACGAAATGGCGAAAGTGGATGATAGCTTTTTTCATCGCCTGGAAGA AAGCTTTCTGGTGGAAGAAGATAAAAAACATGAACGCCATCCGATTTTTGG CAACATTGTGGATGAAGTGGCGTATCATGAAAAATATCCGACCATTTATCAT CTGCGCAAAAAACTGGTGGATAGCACCGATAAAGCGGATCTGCGCCTGATT TATCTGGCGCTGGCGCATATGATTAAATTTCGCGGCCATTTTCTGATTGAAG GCGATCTGAACCCGGATAACAGCGATGTGGATAAACTGTTTATTCAGCTGGT GCAGACCTATAACCAGCTGTTTGAAGAAAACCCGATTAACGCGAGCGGCGT GGATGCGAAAGCGATTCTGAGCGCGCGCCTGAGCAAAAGCCGCCGCCTGGA AAACCTGATTGCGCAGCTGCCGGGCGAAAAAAAAAACGGCCTGTTTGGCAA CCTGATTGCGCTGAGCCTGGGCCTGACCCCGAACTTTAAAAGCAACTTTGAT CTGGCGGAAGATGCGAAACTGCAGCTGAGCAAAGATACCTATGATGATGAT CTGGATAACCTGCTGGCGCAGATTGGCGATCAGTATGCGGATCTGTTTCTGG CGGCGAAAAACCTGAGCGATGCGATTCTGCTGAGCGATATTCTGCGCGTGA ACACCGAAATTACCAAAGCGCCGCTGAGCGCGAGCATGATTAAACGCTATG ATGAACATCATCAGGATCTGACCCTGCTGAAAGCGCTGGTGCGCCAGCAGC	3

【表６－２】

	TGCCGGAAAAATATAAAGAAATTTTTTTTGATCAGAGCAAAAACGGCTATG CGGGCTATATTGATGGCGGCGCGAGCCAGGAAGAATTTTATAAATTTATTAA ACCGATTCTGGAAAAAATGGATGGCACCGAAGAACTGCTGGTGAAACTGAA CCGCGAAGATCTGCTGCGCAAACAGCGCACCTTTGATAACGGCAGCATTCC GCATCAGATTCATCTGGGCGAACTGCATGCGATTCTGCGCCGCCAGGAAGAT TTTTATCCGTTTCTGAAAGATAACCGCGAAAAAATTGAAAAAATTCTGACCT TTCGCATTCCGTATTATGTGGGCCCGCTGGCGCGCGGCAACAGCCGCTTTGC GTGGATGACCCGCAAAAGCGAAGAAACCATTACCCCGTGGAACTTTGAAGA AGTGGTGGATAAAGGCGCGAGCGCGCAGAGCTTTATTGAACGCATGACCAA CTTTGATAAAAACCTGCCGAACGAAAAAGTGCTGCCGAAACATAGCCTGCT GTATGAATATTTTACCGTGTATAACGAACTGACCAAAGTGAAATATGTGACC GAAGGCATGCGCAAACCGGCGTTTCTGAGCGGCGAACAGAAAAAAGCGATT GTGGATCTGCTGTTTAAAACCAACCGCAAAGTGACCGTGAAACAGCTGAAA GAAGATTATTTTAAAAAAATTGAATGCTTTGATAGCGTGGAAATTAGCGGCG TGGAAGATCGCTTTAACGCGAGCCTGGGCACCTATCATGATCTGCTGAAAAT TATTAAAGATAAAGATTTTCTGGATAACGAAGAAAACGAAGATATTCTGGA AGATATTGTGCTGACCCTGACCCTGTTTGAAGATCGCGAAATGATTGAAGAA CGCCTGAAAACCTATGCGCATCTGTTTGATGATAAAGTGATGAAACAGCTGA AACGCCGCCGCTATACCGGCTGGGGCCGCCTGAGCCGCAAACTGATTAACG GCATTCGCGATAAACAGAGCGGCAAAACCATTCTGGATTTTCTGAAAAGCG ATGGCTTTGCGAACCGCAACTTTATGCAGCTGATTCATGATGATAGCCTGAC CTTTAAAGAAGATATTCAGAAAGCGCAGGTGAGCGGCCAGGGCGATAGCCT GCATGAACATATTGCGAACCTGGCGGGCAGCCCGGCGATTAAAAAAGGCAT TCTGCAGACCGTGAAAGTGGTGGATGAACTGGTGAAAGTGATGGGCCGCCA TAAACCGGAAAACATTGTGATTGAAATGGCGCGCGAAAACCAGACCACCCA GAAAGGCCAGAAAAACAGCCGCGAACGCATGAAACGCATTGAAGAAGGCA TTAAAGAACTGGGCAGCCAGATTCTGAAAGAACATCCGGTGGAAAACACCC AGCTGCAGAACGAAAAACTGTATCTGTATTATCTGCAGAACGGCCGCGATA TGTATGTGGATCAGGAACTGGATATTAACCGCCTGAGCGATTATGATGTGGA TCATATTGTGCCGCAGAGCTTTCTGAAAGATGATAGCATTGATAACAAAGTG CTGACCCGCAGCGATAAAAACCGCGGCAAAAGCGATAACGTGCCGAGCGAA GAAGTGGTGAAAAAAATGAAAAACTATTGGCGCCAGCTGCTGAACGCGAAA CTGATTACCCAGCGCAAATTTGATAACCTGACCAAAGCGGAACGCGGCGGC CTGAGCGAACTGGATAAAGCGGGCTTTATTAAACGCCAGCTGGTGGAAACC CGCCAGATTACCAAACATGTGGCGCAGATTCTGGATAGCCGCATGAACACC AAATATGATGAAAACGATAAACTGATTCGCGAAGTGAAAGTGATTACCCTG AAAAGCAAACTGGTGAGCGATTTTCGCAAAGATTTTCAGTTTTATAAAGTGC GCGAAATTAACAACTATCATCATGCGCATGATGCGTATCTGAACGCGGTGGT GGGCACCGCGCTGATTAAAAAATATCCGAAACTGGAAAGCGAATTTGTGTA TGGCGATTATAAAGTGTATGATGTGCGCAAAATGATTGCGAAAAGCGAACA GGAAATTGGCAAAGCGACCGCGAAATATTTTTTTTTATAGCAACATTATGAAC TTTTTTAAAACCGAAATTACCCTGGCGAACGGCGAAATTCGCAAACGCCCGC TGATTGAAACCAACGGCGAAACCGGCGAAATTGTGTGGGATAAAGGCCGCG ATTTTGCGACCGTGCGCAAAGTGCTGAGCATGCCGCAGGTGAACATTGTGA AAAAAACCGAAGTGCAGACCGGCGGCTTTAGCAAAGAAAGCATTCTGCCGA AACGCAACAGCGATAAACTGATTGCGCGCAAAAAAGATTGGGATCCGAAAA AATATGGCGGCTTTGATAGCCCGACCGTGGCGTATAGCGTGCTGGTGGTGGC GAAAGTGGAAAAAGGCAAAAGCAAAAAACTGAAAAAGCGTGAAAGAACTGC TGGGCATTACCATTATGGAACGCAGCAGCTTTGAAAAAAACCCGATTGATTT TCTGGAAGCGAAAGGCTATAAAGAAGTGAAAAAAGATCTGATTATTAAACT GCCGAAATATAGCCTGTTTGAACTGGAAAACGGCCGCAAACGCATGCTGGC GAGCGCGGGCGAACTGCAGAAAGGCAACGAACTGGCGCTGCCGAGCAAAT ATGTGAACTTTCTGTATCTGGCGAGCCATTATGAAAAACTGAAAGGCAGCCC GGAAGATAACGAACAGAAACAGCTGTTTGTGGAACAGCATAAACATTATCT GGATGAAATTATTGAACAGATTAGCGAATTTAGCAAACGCGTGATTCTGGC	

【表６－３】

	GGATGCGAACCTGGATAAAGTGCTGAGCGCGTATAACAAACATCGCGATAA ACCGATTCGCGAACAGGCGGAAAACATTATTCATCTGTTTACCCTGACCAAC CTGGGCGCGCCGGCGGCGTTTAAATATTTTGATACCACCATTGATCGCAAAC GCTATACCAGCACCAAAGAAGTGCTGGATGCGACCCTGATTCATCAGAGCA TTACCGGCCTGTATGAAACCCGCATTGATCTGAGCCAGCTGGGCGGCGAT	

【０３３０】

本明細書に記載の方法及び組成物で利用されるプライム編集因子は、標準SpCas9、又は上に提供される野生型Cas9配列と少なくとも80％、少なくとも85％、少なくとも90

%、少なくとも95%、若しくは少なくとも99%の配列同一性を有するその任意のバリアントを包含してもよい。これらのバリアントは、1つ以上の変異を含有するSpCas9バリアントを包含してもよく、SwissProtアクセッションNo.Q99ZW2(配列番号2)エントリーで報告されているいずれかの公知の変異を包含してもよい。これらは以下を包含する。

【表７】

SpCas9 変異(標準的な SpCas9 配列のアミノ酸配列に対して、配列番号 2)	機能/特性(報告されている通り)(UniProtKB-Q99ZW2(CAS9_STRPT1)エントリー参照-参照により本明細書に組み込まれる)
D10A	プロトスペーサ鎖を切断するニッカーゼ変異体(しかし、非プロトスペーサ鎖の切断はない)
S15A	DNA 切断活性の低下
R66A	DNA 切断活性の低下
R70A	DNA 切断なし
R74A	DNA 切断の減少
R78A	DNA 切断の減少
97-150 欠失	ヌクレアーゼ活性なし
R165A	DNA 切断の減少
175-307 欠失	約 50%の DNA 切断の減少
312-409 欠失	ヌクレアーゼ活性なし
E762A	ニッカーゼ
H840A	非プロトスペーサ鎖を切断するがプロトスペーサ鎖を切断しないニッカーゼ変異体
N854A	ニッカーゼ
N863A	ニッカーゼ
H982A	DNA 切断の減少
D986A	ニッカーゼ
1099-1368 欠失	ヌクレアーゼ活性なし
R1333A	DNA 結合の減少

【０３３１】

本開示に用いられてもよい他の野生型SpCas9配列は以下を包含する。

【表８－１】

説明	配列	配列番号
SpCas9 *Streptococcus pyogenes* MGAS1882 野生型 NC_017053.1	ATGGATAAGAAATACTCAATAGGCTTAGATATCGGCACAAATAGCGTCGGAT GGGCGGTGATCACTGATGATTATAAGGTTCCGTCTAAAAAGTTCAAGGTTCT GGGAAATACAGACCGCCACAGTATCAAAAAAAATCTTATAGGGGCTCTTTTA TTTGGCAGTGGAGAGACAGCGGAAGCGACTCGTCTCAAACGGACAGCTCGTA GAAGGTATACACGTCGGAAGAATCGTATTTGTTATCTACAGGAGATTTTTTCA AATGAGATGGCGAAAGTAGATGATAGTTTCTTTCATCGACTTGAAGAGTCTTT TTTGGTGGAAGAAGACAAGAAGCATGAACGTCATCCTATTTTTGGAAATATA GTAGATGAAGTTGCTTATCATGAGAAATATCCAACTATCTATCATCTGCGAAA AAAATTGGCAGATTCTACTGATAAAGCGGATTTGCGCTTAATCTATTTGGCCT TAGCGCATATGATTAAGTTTCGTGGTCATTTTTTGATTGAGGGAGATTTAAAT CCTGATAATAGTGATGTGGACAAACTATTTATCCAGTTGGTACAAATCTACAA	4

【表８－２】

	TCAATTATTTGAAGAAAACCCTATTAACGCAAGTAGAGTAGATGCTAAAGCG ATTCTTTCTGCACGATTGAGTAAATCAAGACGATTAGAAAATCTCATTGCTCA GCTCCCCGGTGAGAAGAGAAATGGCTTGTTTGGGAATCTCATTGCTTTGTCAT TGGGATTGACCCCTAATTTTAAATCAAATTTTGATTTGGCAGAAGATGCTAAA TTACAGCTTTCAAAAGATACTTACGATGATGATTTAGATAATTTATTGGCGCA AATTGGAGATCAATATGCTGATTTGTTTTTGGCAGCTAAGAATTTATCAGATG CTATTTTACTTTCAGATATCCTAAGAGTAAATAGTGAAATAACTAAGGCTCCC CTATCAGCTTCAATGATTAAGCGCTACGATGAACATCATCAAGACTTGACTCT TTTAAAAGCTTTAGTTCGACAACAACTTCCAGAAAAGTATAAAGAAATCTTTT TTGATCAATCAAAAAACGGATATGCAGGTTATATTGATGGGGGAGCTAGCCA AGAAGAATTTTATAAATTTATCAAACCAATTTTAGAAAAAATGGATGGTACT GAGGAATTATTGGTGAAACTAAATCGTGAAGATTTGCTGCGCAAGCAACGGA CCTTTGACAACGGCTCTATTCCCCATCAAATTCACTTGGGTGAGCTGCATGCT ATTTTGAGAAGACAAGAAGACTTTTATCCATTTTTAAAAGACAATCGTGAGA AGATTGAAAAAATCTTGACTTTTCGAATTCCTTATTATGTTGGTCCATTGGCG CGTGGCAATAGTCGTTTTGCATGGATGACTCGGAAGTCTGAAGAAACAATTA CCCCATGGAATTTTGAAGAAGTTGTCGATAAAGGTGCTTCAGCTCAATCATTT ATTGAACGCATGACAAACTTTGATAAAAATCTTCCAAATGAAAAAGTACTAC CAAAACATAGTTTGCTTTATGAGTATTTTACGGTTTATAACGAATTGACAAAG GTCAAATATGTTACTGAGGGAATGCGAAAACCAGCATTTCTTTCAGGTGAAC AGAAGAAAGCCATTGTTGATTTACTCTTCAAAACAAATCGAAAAGTAACCGT TAAGCAATTAAAAGAAGATTATTTCAAAAAAATAGAATGTTTTGATAGTGTT GAAATTTCAGGAGTTGAAGATAGATTTAATGCTTCATTAGGCGCCTACCATG ATTTGCTAAAAATTATTAAAGATAAAGATTTTTTGGATAATGAAGAAAATGA AGATATCTTAGAGGATATTGTTTTAACATTGACCTTATTTGAAGATAGGGGGA TGATTGAGGAAAGACTTAAAACATATGCTCACCTCTTTGATGATAAGGTGAT GAAACAGCTTAAACGTCGCCGTTATACTGGTTGGGGACGTTTGTCTCGAAAA TTGATTAATGGTATTAGGGATAAGCAATCTGGCAAAACAATATTAGATTTTTT GAAATCAGATGGTTTTGCCAATCGCAATTTTATGCAGCTGATCCATGATGATA GTTTGACATTTAAAGAAGATATTCAAAAAGCACAGGTGTCTGGACAAGGCCA TAGTTTACATGAACAGATTGCTAACTTAGCTGGCAGTCCTGCTATTAAAAAAG GTATTTTACAGACTGTAAAAATTGTTGATGAACTGGTCAAAGTAATGGGGCA TAAGCCAGAAAATATCGTTATTGAAATGGCACGTGAAAATCAGACAACTCAA AAGGGCCAGAAAAATTCGCGAGAGCGTATGAAACGAATCGAAGAAGGTATC AAAGAATTAGGAAGTCAGATTCTTAAAGAGCATCCTGTTGAAAATACTCAAT TGCAAAATGAAAAGCTCTATCTCTATTATCTACAAAATGGAAGAGACATGTA TGTGGACCAAGAATTAGATATTAATCGTTTAAGTGATTATGATGTCGATCACA TTGTTCCACAAAGTTTCATTAAAGACGATTCAATAGACAATAAGGTACTAAC GCGTTCTGATAAAAATCGTGGTAAATCGGATAACGTTCCAAGTGAAGAAGTA GTCAAAAAGATGAAAAACTATTGGAGACAACTTCTAAACGCCAAGTTAATCA CTCAACGTAAGTTTGATAATTTAACGAAAGCTGAACGTGGAGGTTTGAGTGA ACTTGATAAAGCTGGTTTTATCAAACGCCAATTGGTTGAAACTCGCCAAATCA CTAAGCATGTGGCACAAATTTTGGATAGTCGCATGAATACTAAATACGATGA AAATGATAAACTTATTCGAGAGGTTAAAGTGATTACCTTAAAATCTAAATTA GTTTCTGACTTCCGAAAAGATTTCCAATTCTATAAAGTACGTGAGATTAACAA TTACCATCATGCCCATGATGCGTATCTAAATGCCGTCGTTGGAACTGCTTTGA TTAAGAAATATCCAAAACTTGAATCGGAGTTTGTCTATGGTGATTATAAAGTT TATGATGTTCGTAAAATGATTGCTAAGTCTGAGCAAGAAATAGGCAAAGCAA CCGCAAAATATTTCTTTTACTCTAATATCATGAACTTCTTCAAAACAGAAATT ACACTTGCAAATGGAGAGATTCGCAAACGCCCTCTAATCGAAACTAATGGGG AAACTGGAGAAATTGTCTGGGATAAAGGGCGAGATTTTGCCACAGTGCGCAA AGTATTGTCCATGCCCCAAGTCAATATTGTCAAGAAAACAGAAGTACAGACA GGCGGATTCTCCAAGGAGTCAATTTTACCAAAAAGAAATTCGGACAAGCTTA TTGCTCGTAAAAAAGACTGGGATCCAAAAAAATATGGTGGTTTTGATAGTCC AACGGTAGCTTATTCAGTCCTAGTGGTTGCTAAGGTGGAAAAAGGGAAATCG	

10

20

30

40

50

【表８－３】

	AAGAAGTTAAAATCCGTTAAAGAGTTACTAGGGATCACAATTATGGAAAGAA GTTCCTTTGAAAAAAATCCGATTGACTTTTTAGAAGCTAAAGGATATAAGGA AGTTAAAAAAAGACTTAATCATTAAACTACCTAAATATAGTCTTTTTGAGTTAG AAAACGGTCGTAAACGGATGCTGGCTAGTGCCGGAGAATTACAAAAAGGAA ATGAGCTGGCTCTGCCAAGCAAATATGTGAATTTTTTATATTTAGCTAGTCAT TATGAAAAGTTGAAGGGTAGTCCAGAAGATAACGAACAAAAACAATTGTTTG TGGAGCAGCATAAGCATTATTTAGATGAGATTATTGAGCAAATCAGTGAATT TTCTAAGCGTGTTATTTTAGCAGATGCCAATTTAGATAAAGTTCTTAGTGCAT ATAACAAACATAGAGACAAACCAATACGTGAACAAGCAGAAAATATTATTC ATTTATTTACGTTGACGAATCTTGGAGCTCCCGCTGCTTTTAAATATTTTGATA CAACAATTGATCGTAAACGATATACGTCTACAAAAGAAGTTTTAGATGCCAC TCTTATCCATCAATCCATCACTGGTCTTTATGAAACACGCATTGATTTGAGTC AGCTAGGAGGTGACTGA	
SpCas9 *Streptococcus pyogenes* MGAS1882 野生型 NC_017053.1	MDKKYSIGLDIGTNSVGWAVITDDYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFGS GETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEED KKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLADSTDKADLRLIYLALAHMIKFR GHFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQIYNQLFEENPINASRVDAKAILSARLSKSRR LENLIAQLPGEKRNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLD NLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNSEITKAPLSASMIKRYDEHHQDL TLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTE ELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKIL TFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIERMTNFD KNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLF KTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGAYHDLLKIIKDKDFLD NEENEDILEDIVLTLTLFEDRGMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRL SRKLINGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQG HSLHEQIANLAGSPAIKKGILQTVKIVDELVKVMGHKPENIVIEMARENQTTQKG QKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQE LDINRLSDYDVDHIVPQSFIKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNY WRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDS RMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLNA VVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNF FKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEV QTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKS KKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRK RMLASAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKH YLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAP AAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGD	5
SpCas9 *Streptococcus pyogenes* 野生型 SWBC2D7W014	ATGGATAAAAAGTATTCTATTGGTTTAGACATCGGCACTAATTCCGTTGGATG GGCTGTCATAACCGATGAATACAAAGTACCTTCAAAGAAATTTAAGGTGTTG GGGAACACAGACCGTCATTCGATTAAAAAGAATCTTATCGGTGCCCTCCTATT CGATAGTGGCGAAACGGCAGAGGCGACTCGCCTGAAACGAACCGCTCGGAG AAGGTATACACGTCGCAAGAACCGAATATGTTACTTACAAGAAATTTTTAGC AATGAGATGGCCAAAGTTGACGATTCTTTCTTTCACCGTTTGGAAGAGTCCTT CCTTGTCGAAGAGGACAAGAAACATGAACGGCACCCCATCTTTGGAAACATA GTAGATGAGGTGGCATATCATGAAAAGTACCCAACGATTTATCACCTCAGAA AAAAGCTAGTTGACTCAACTGATAAAGCGGACCTGAGGTTAATCTACTTGGC TCTTGCCCATATGATAAAGTTCCGTGGGCACTTTCTCATTGAGGGTGATCTAA ATCCGGACAACTCGGATGTCGACAAACTGTTCATCCAGTTAGTACAAACCTA TAATCAGTTGTTTGAAGAGAACCCTATAAATGCAAGTGGCGTGGATGCGAAG GCTATTCTTAGCGCCCGCCTCTCTAAATCCCGACGGCTAGAAAACCTGATCGC ACAATTACCCGGAGAGAAGAAAAATGGGTTGTTCGGTAACCTTATAGCGCTC TCACTAGGCCTGACACCAAATTTTAAGTCGAACTTCGACTTAGCTGAAGATGC CAAATTGCAGCTTAGTAAGGACACGTACGATGACGATCTCGACAATCTACTG GCACAAATTGGAGATCAGTATGCGGACTTATTTTTGGCTGCCAAAAACCTTA	6

【表８－４】

GCGATGCAATCCTCCTATCTGACATACTGAGAGTTAATACTGAGATTACCAA
GGCGCCGTTATCCGCTTCAATGATCAAAAGGTACGATGAACATCACCAAGAC
TTGACACTTCTCAAGGCCCTAGTCCGTCAGCAACTGCCTGAGAAATATAAGG
AAATATTCTTTGATCAGTCGAAAAACGGGTACGCAGGTTATATTGACGGCGG
AGCGAGTCAAGAGGAATTCTACAAGTTTATCAAACCCATATTAGAGAAGATG
GATGGGACGGAAGAGTTGCTTGTAAAACTCAATCGCGAAGATCTACTGCGAA
AGCAGCGGACTTTCGACAACGGTAGCATTCCACATCAAATCCACTTAGGCGA
ATTGCATGCTATACTTAGAAGGCAGGAGGATTTTTATCCGTTCCTCAAAGACA
ATCGTGAAAAGATTGAGAAAATCCTAACCTTTCGCATACCTTACTATGTGGG
ACCCCTGGCCCGAGGGAACTCTCGGTTCGCATGGATGACAAGAAAGTCCGAA
GAAACGATTACTCCATGGAATTTTGAGGAAGTTGTCGATAAAGGTGCGTCAG
CTCAATCGTTCATCGAGAGGATGACCAACTTTGACAAGAATTTACCGAACGA
AAAAGTATTGCCTAAGCACAGTTTACTTTACGAGTATTTCACAGTGTACAATG
AACTCACGAAAGTTAAGTATGTCACTGAGGGCATGCGTAAACCCGCCTTTCT
AAGCGGAGAACAGAAGAAAGCAATAGTAGATCTGTTATTCAAGACCAACCG
CAAAGTGACAGTTAAGCAATTGAAAGAGGACTACTTTAAGAAAATTGAATGC
TTCGATTCTGTCGAGATCTCCGGGGTAGAAGATCGATTTAATGCGTCACTTGG
TACGTATCATGACCTCCTAAAGATAATTAAAGATAAGGACTTCCTGGATAAC
GAAGAGAATGAAGATATCTTAGAAGATATAGTGTTGACTCTTACCCTCTTTGA
AGATCGGGAAATGATTGAGGAAAGACTAAAAACATACGCTCACCTGTTCGAC
GATAAGGTTATGAAACAGTTAAAGAGGCGTCGCTATACGGGCTGGGGACGAT
TGTCGCGGAAACTTATCAACGGGATAAGAGACAAGCAAAGTGGTAAAACTAT
TCTCGATTTTCTAAAGAGCGACGGCTTCGCCAATAGGAACTTTATGCAGCTGA
TCCATGATGACTCTTTAACCTTCAAAGAGGATATACAAAAGGCACAGGTTTC
CGGACAAGGGGACTCATTGCACGAACATATTGCGAATCTTGCTGGTTCGCCA
GCCATCAAAAAGGGCATACTCCAGACAGTCAAAGTAGTGGATGAGCTAGTTA
AGGTCATGGGACGTCACAAACCGGAAAACATTGTAATCGAGATGGCACGCG
AAAATCAAACGACTCAGAAGGGGCAAAAAAACAGTCGAGAGCGGATGAAGA
GAATAGAAGAGGGTATTAAAGAACTGGGCAGCCAGATCTTAAAGGAGCATC
CTGTGGAAAATACCCAATTGCAGAACGAGAAACTTTACCTCTATTACCTACA
AAATGGAAGGGACATGTATGTTGATCAGGAACTGGACATAAACCGTTTATCT
GATTACGACGTCGATCACATTGTACCCCAATCCTTTTTGAAGGACGATTCAAT
CGACAATAAAGTGCTTACACGCTCGGATAAGAACCGAGGGAAAAGTGACAA
TGTTCCAAGCGAGGAAGTCGTAAAGAAAATGAAGAACTATTGGCGGCAGCTC
CTAAATGCGAAACTGATAACGCAAAGAAAGTTCGATAACTTAACTAAAGCTG
AGAGGGGTGGCTTGTCTGAACTTGACAAGGCCGGATTTATTAAACGTCAGCT
CGTGGAAACCCGCCAAATCACAAAGCATGTTGCACAGATACTAGATTCCCGA
ATGAATACGAAATACGACGAGAACGATAAGCTGATTCGGGAAGTCAAAGTA
ATCACTTTAAAGTCAAAATTGGTGTCGGACTTCAGAAAGGATTTTCAATTCTA
TAAAGTTAGGGAGATAAATAACTACCACCATGCGCACGACGCTTATCTTAAT
GCCGTCGTAGGGACCGCACTCATTAAGAAATACCCGAAGCTAGAAAGTGAGT
TTGTGTATGGTGATTACAAAGTTTATGACGTCCGTAAGATGATCGCGAAAAG
CGAACAGGAGATAGGCAAGGCTACAGCCAAATACTTCTTTTATTCTAACATT
ATGAATTTCTTTAAGACGGAAATCACTCTGGCAAACGGAGAGATACGCAAAC
GACCTTTAATTGAAACCAATGGGGAGACAGGTGAAATCGTATGGGATAAGGG
CCGGGACTTCGCGACGGTGAGAAAAGTTTTGTCCATGCCCCAAGTCAACATA
GTAAAGAAAACTGAGGTGCAGACCGGAGGGTTTTCAAAGGAATCGATTCTTC
CAAAAAGGAATAGTGATAAGCTCATCGCTCGTAAAAAGGACTGGGACCCGA
AAAAGTACGGTGGCTTCGATAGCCCTACAGTTGCCTATTCTGTCCTAGTAGTG
GCAAAAGTTGAGAAGGGAAAATCCAAGAAACTGAAGTCAGTCAAAGAATTA
TTGGGGATAACGATTATGGAGCGCTCGTCTTTTGAAAAGAACCCCATCGACTT
CCTTGAGGCGAAAGGTTACAAGGAAGTAAAAAAGGATCTCATAATTAAACTA
CCAAAGTATAGTCTGTTTGAGTTAGAAAATGGCCGAAAACGGATGTTGGCTA
GCGCCGGAGAGCTTCAAAAGGGGAACGAACTCGCACTACCGTCTAAATACGT
GAATTTCCTGTATTTAGCGTCCCATTACGAGAAGTTGAAAGGTTCACCTGAAG

【表８－５】

	ATAACGAACAGAAGCAACTTTTTGTTGAGCAGCACAAACATTATCTCGACGA AATCATAGAGCAAATTTCGGAATTCAGTAAGAGAGTCATCCTAGCTGATGCC AATCTGGACAAAGTATTAAGCGCATACAACAAGCACAGGGATAAACCCATAC GTGAGCAGGCGGAAAATATTATCCATTTGTTTACTCTTACCAACCTCGGCGCT CCAGCCGCATTCAAGTATTTTGACACAACGATAGATCGCAAACGATACACTT CTACCAAGGAGGTGCTAGACGCGACACTGATTCACCAATCCATCACGGGATT ATATGAAACTCGGATAGATTTGTCACAGCTTGGGGGTGACGGATCCCCCAAG AAGAAGAGGAAAGTCTCGAGCGACTACAAAGACCATGACGGTGATTATAAA GATCATGACATCGATTACAAGGATGACGATGACAAGGCTGCAGGA	
SpCas9 *Streptococcus pyogenes* 野生型 SWBC2D7W014 のコードされた産物	MDKKYSIGLDIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFDS GETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEED KKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFR GHFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRR LENLIAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLD NLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDL TLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTE ELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKIL TFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIERMTNFD KNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLF KTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLD NEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRL SRKLINGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQG DSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQK GQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQ ELDINRLSDYDVDHIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMK NYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQIL DSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYL NAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIM NFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTE VQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGK SKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGR KRMLASAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHK HYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGA PAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGDGSPKKKRK VSSDYKDHDGDYKDHDIDYKDDDDKAAG	7
SpCas9 *Streptococcus pyogenes* M1GAS 野生型 NC_002737.2	ATGGATAAGAAATACTCAATAGGCTTAGATATCGGCACAAATAGCGTCGGAT GGGCGGTGATCACTGATGAATATAAGGTTCCGTCTAAAAAGTTCAAGGTTCT GGGAAATACAGACCGCCACAGTATCAAAAAAAATCTTATAGGGGCTCTTTTA TTTGACAGTGGAGAGACAGCGGAAGCGACTCGTCTCAAACGGACAGCTCGTA GAAGGTATACACGTCGGAAGAATCGTATTTGTTATCTACAGGAGATTTTTTCA AATGAGATGGCGAAAGTAGATGATAGTTTCTTTCATCGACTTGAAGAGTCTTT TTTGGTGGAAGAAGACAAGAAGCATGAACGTCATCCTATTTTTGGAAATATA GTAGATGAAGTTGCTTATCATGAGAAATATCCAACTATCTATCATCTGCGAAA AAAATTGGTAGATTCTACTGATAAAGCGGATTTGCGCTTAATCTATTTGGCCT TAGCGCATATGATTAAGTTTCGTGGTCATTTTTTGATTGAGGGAGATTTAAAT CCTGATAATAGTGATGTGGACAAACTATTTATCCAGTTGGTACAAACCTACA ATCAATTATTTGAAGAAAACCCTATTAACGCAAGTGGAGTAGATGCTAAAGC GATTCTTTCTGCACGATTGAGTAAATCAAGACGATTAGAAAATCTCATTGCTC AGCTCCCCGGTGAGAAGAAAAATGGCTTATTTGGGAATCTCATTGCTTTGTCA TTGGGTTTGACCCCTAATTTTAAATCAAATTTTGATTTGGCAGAAGATGCTAA ATTACAGCTTTCAAAAGATACTTACGATGATGATTTAGATAATTTATTGGCGC AAATTGGAGATCAATATGCTGATTTGTTTTTGGCAGCTAAGAATTTATCAGAT GCTATTTTACTTTCAGATATCCTAAGAGTAAATACTGAAATAACTAAGGCTCC CCTATCAGCTTCAATGATTAAACGCTACGATGAACATCATCAAGACTTGACTC TTTTAAAAGCTTTAGTTCGACAACAACTTCCAGAAAAGTATAAAGAAATCTTT	8

【表８－６】

	TTTGATCAATCAAAAAACGGATATGCAGGTTATATTGATGGGGGAGCTAGCC AAGAAGAATTTTATAAATTTATCAAACCAATTTTAGAAAAAATGGATGGTAC TGAGGAATTATTGGTGAAACTAAATCGTGAAGATTTGCTGCGCAAGCAACGG ACCTTTGACAACGGCTCTATTCCCCATCAAATTCACTTGGGTGAGCTGCATGC TATTTTGAGAAGACAAGAAGACTTTTATCCATTTTTAAAAGACAATCGTGAG AAGATTGAAAAAATCTTGACTTTTCGAATTCCTTATTATGTTGGTCCATTGGC GCGTGGCAATAGTCGTTTTGCATGGATGACTCGGAAGTCTGAAGAAACAATT ACCCCATGGAATTTTGAAGAAGTTGTCGATAAAGGTGCTTCAGCTCAATCATT TATTGAACGCATGACAAACTTTGATAAAAATCTTCCAAATGAAAAAGTACTA CCAAAACATAGTTTGCTTTATGAGTATTTTACGGTTTATAACGAATTGACAAA GGTCAAATATGTTACTGAAGGAATGCGAAAACCAGCATTTCTTTCAGGTGAA CAGAAGAAAGCCATTGTTGATTTACTCTTCAAAACAAATCGAAAAGTAACCG TTAAGCAATTAAAAGAAGATTATTTCAAAAAAATAGAATGTTTTGATAGTGT TGAAATTTCAGGAGTTGAAGATAGATTTAATGCTTCATTAGGTACCTACCATG ATTTGCTAAAAATTATTAAAGATAAAGATTTTTTGGATAATGAAGAAAATGA AGATATCTTAGAGGATATTGTTTTAACATTGACCTTATTTGAAGATAGGGAGA TGATTGAGGAAAGACTTAAAACATATGCTCACCTCTTTGATGATAAGGTGAT GAAACAGCTTAAACGTCGCCGTTATACTGGTTGGGGACGTTTGTCTCGAAAA TTGATTAATGGTATTAGGGATAAGCAATCTGGCAAAACAATATTAGATTTTTT GAAATCAGATGGTTTTGCCAATCGCAATTTTATGCAGCTGATCCATGATGATA GTTTGACATTTAAAGAAGACATTCAAAAAGCACAAGTGTCTGGACAAGGCGA TAGTTTACATGAACATATTGCAAATTTAGCTGGTAGCCCTGCTATTAAAAAAG GTATTTTACAGACTGTAAAAGTTGTTGATGAATTGGTCAAAGTAATGGGGCG GCATAAGCCAGAAAATATCGTTATTGAAATGGCACGTGAAAATCAGACAACT CAAAAGGGCCAGAAAAATTCGCGAGAGCGTATGAAACGAATCGAAGAAGGT ATCAAAGAATTAGGAAGTCAGATTCTTAAAGAGCATCCTGTTGAAAATACTC AATTGCAAAATGAAAAGCTCTATCTCTATTATCTCCAAAATGGAAGAGACAT GTATGTGGACCAAGAATTAGATATTAATCGTTTAAGTGATTATGATGTCGATC ACATTGTTCCACAAAGTTTCCTTAAAGACGATTCAATAGACAATAAGGTCTTA ACGCGTTCTGATAAAAATCGTGGTAAATCGGATAACGTTCCAAGTGAAGAAG TAGTCAAAAAGATGAAAAACTATTGGAGACAACTTCTAAACGCCAAGTTAAT CACTCAACGTAAGTTTGATAATTTAACGAAAGCTGAACGTGGAGGTTTGAGT GAACTTGATAAAGCTGGTTTTATCAAACGCCAATTGGTTGAAACTCGCCAAA TCACTAAGCATGTGGCACAAATTTTGGATAGTCGCATGAATACTAAATACGA TGAAAATGATAAACTTATTCGAGAGGTTAAAGTGATTACCTTAAAATCTAAA TTAGTTTCTGACTTCCGAAAAGATTTCCAATTCTATAAAGTACGTGAGATTAA CAATTACCATCATGCCCATGATGCGTATCTAAATGCCGTCGTTGGAACTGCTT TGATTAAGAAATATCCAAAACTTGAATCGGAGTTTGTCTATGGTGATTATAAA GTTTATGATGTTCGTAAAATGATTGCTAAGTCTGAGCAAGAAATAGGCAAAG CAACCGCAAAATATTTCTTTTACTCTAATATCATGAACTTCTTCAAAACAGAA ATTACACTTGCAAATGGAGAGATTCGCAAACGCCCTCTAATCGAAACTAATG GGGAAACTGGAGAAATTGTCTGGGATAAAGGGCGAGATTTTGCCACAGTGCG CAAAGTATTGTCCATGCCCCAAGTCAATATTGTCAAGAAAACAGAAGTACAG ACAGGCGGATTCTCCAAGGAGTCAATTTTACCAAAAAGAAATTCGGACAAGC TTATTGCTCGTAAAAAAGACTGGGATCCAAAAAAATATGGTGGTTTTGATAG TCCAACGGTAGCTTATTCAGTCCTAGTGGTTGCTAAGGTGGAAAAAGGGAAA TCGAAGAAGTTAAAATCCGTTAAAGAGTTACTAGGGATCACAATTATGGAAA GAAGTTCCTTTGAAAAAAATCCGATTGACTTTTTAGAAGCTAAAGGATATAA GGAAGTTAAAAAAGACTTAATCATTAAACTACCTAAATATAGTCTTTTTGAGT TAGAAAACGGTCGTAAACGGATGCTGGCTAGTGCCGGAGAATTACAAAAAG GAAATGAGCTGGCTCTGCCAAGCAAATATGTGAATTTTTTATATTTAGCTAGT CATTATGAAAAGTTGAAGGGTAGTCCAGAAGATAACGAACAAAAACAATTGT TTGTGGAGCAGCATAAGCATTATTTAGATGAGATTATTGAGCAAATCAGTGA ATTTTCTAAGCGTGTTATTTTAGCAGATGCCAATTTAGATAAAGTTCTTAGTG CATATAACAAACATAGAGACAAACCAATACGTGAACAAGCAGAAAATATTA	

10

20

30

40

50

【表８－７】

	TTCATTTATTTACGTTGACGAATCTTGGAGCTCCCGCTGCTTTTAAATATTTTG ATACAACAATTGATCGTAAACGATATACGTCTACAAAAGAAGTTTTAGATGC CACTCTTATCCATCAATCCATCACTGGTCTTTATGAAACACGCATTGATTTGA GTCAGCTAGGAGGTGACTGA	
SpCas9 *Streptococcus pyogenes* M1GAS 野生型 NC_002737.2 のコードされた産物 (標準的なQ99ZW2野生型と100%同一)	MDKKYSIGLDIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFDS GETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEED KKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFR GHFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRR LENLIAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLD NLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDL TLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTE ELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKIL TFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIERMTNFD KNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLF KTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLD NEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRL SRKLINGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQG DSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQK GQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQ ELDINRLSDYDVDHIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMK NYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQIL DSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYL NAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIM NFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTE VQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGK SKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGR KRMLASAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHK HYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGA PAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGD	2

【０３３２】

本明細書に記載の方法及び組成物で利用されるプライム編集因子は、上のSpCas9配列のいずれか、又は少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、又は少なくとも99%配列同一性をそれに対して有するそのいずれかのバリアントを包含してもよい。

【０３３３】

B.野生型Cas9オルソログ

他の態様において、Cas9タンパク質は、S.pyogenesからの標準的なCas9とは異なる別の細菌種からの野生型Cas9オルソログであり得る。例えば、以下のCas9オルソログは、本明細書中に記載される方法及び組成物において利用されるプライム編集因子構築物に関連して使用され得る。加えて、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、又は少なくとも99%配列同一性を下のオルソログのいずれかに対して有するいずれかのバリアントCas9オルソログもまたプライム編集因子に用いられてもよい。

【表９－１】

説明	配列
LfCas9 *Lactobacillus fermentum* 野生型 *GenBank: SNX31424.1*	MKEYHIGLDIGTSSIGWAVTDSQFKLMRIKGKTAIGVRLFEEGKTAAERRTFRTTRRRLKR RKWRLHYLDEIFAPHLQEVDENFLRRLKQSNIHPEDPTKNQAFIGKLLFPDLLKKNERGYP TLIKMRDELPVEQRAHYPVMNIYKLREAMINEDRQFDLREVYLAVHHIVKYRGHFLNNA SVDKFKVGRIDFDKSFNVLNEAYEELQNGEGSFTIEPSKVEKIGQLLLDTKMRKLDRQKA VAKLLEVKVADKEETKRNKQIATAMSKLVLGYKADFATVAMANGNEWKIDLSSETSED EIEKFREELSDAQNDILTEITSLFSQIMLNEIVPNGMSISESMMDRYWTHERQLAEVKEYLA TQPASARKEFDQVYNKYIGQAPKERGFDLEKGLKKILSKKENWKEIDELLKAGDFLPKQR

50

【表９－２】

説明	配列
	TSANGVIPHQMHQQELDRIIEKQAKYYPWLATENPATGERDRHQAKYELDQLVSFRIPYY VGPLVTPEVQKATSGAKFAWAKRKEDGEITPWNLWDKIDRAESAEAFIKRMTVKDTYLL NEDVLPANSLLYQKYNVLNELNNVRVNGRRLSVGIKQDIYTELFKKKKTVKASDVASLV MAKTRGVNKPSVEGLSDPKKFNSNLATYLDLKSIVGDKVDDNRYQTDLENIIEWRSVFED GEIFADKLTEVEWLTDEQRSALVKKRYKGWGRLSKKLLTGIVDENGQRIIDLMWNTDQN FKEIVDQPVFKEQIDQLNQKAITNDGMTLRERVESVLDDAYTSPQNKKAIWQVVRVVEDI VKAVGNAPKSISIEFARNEGNKGEITRSRRTQLQKLFEDQAHELVKDTSLTEELEKAPDLS DRYYFYFTQGGKDMYTGDPINFDEISTKYDIDHILPQSFVKDNSLDNRVLTSRKENNKKS DQVPAKLYAAKMKPYWNQLLKQGLITQRKFENLTKDVDQNIKYRSLGFVKRQLVETRQ VIKLTANILGSMYQEAGTEIIETRAGLTKQLREEFDLPKVREVNDYHHAVDAYLTTFAGQ YLNRRYPKLRSFFVYGEYMKFKHGSDLKLRNFNFFHELMEGDKSQGKVVDQQTGELITT RDEVAKSFDRLLNMKYMLVSKEVHDRSDQLYGATIVTAKESGKLTSPIEIKKNRLVDLYG AYTNGTSAFMTIIKFTGNKPKYKVIGIPTTSAASLKRAGKPGSESYNQELHRIIKSNPKVKK GFEIVVPHVSYGQLIVDGDCKFTLASPTVQHPATQLVLSKKSLETISSGYKILKDKPAIANE RLIRVFDEVVGQMNRYFTIFDQRSNRQKVADARDKFLSLPTESKYEGAKKVQVGKTEVIT NLLMGLHANATQGDLKVLGLATFGFFQSTTGLSLSEDTMIVYQSPTGLFERRICLKDI (配列番号9)
SaCas9 *Staphylococcus aureus* 野生型 GenBank: AYD60528.1	MDKKYSIGLDIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFDSGETAE ATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGN IVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSDVD KLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLFGNLIAL SLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDI LRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDG GASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQE DFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASA QSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAI VDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDN EENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGI RDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSP AIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKEL GSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDHIVPQSFLKDDS IDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSE LDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQ FYKVREINNYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIG KATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQ VNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEK GKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRM LASAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQIS EFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKR YTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGD(配列番号2)
SaCas9 *Staphylococcus aureus*	MGKRNYILGLDIGITSVGYGIIDYETRDVIDAGVRLFKEANVENNEGRRSKRGARRLKRR RRHRIQRVKKLLFDYNLLTDHSELSGINPYEARVKGLSQKLSEEEFSAALLHLAKRRGVH NVNEVEEDTGNELSTKEQISRNSKALEEKYVAELQLERLKKDGEVRGSINRFKTSDYVKE AKQLLKVQKAYHQLDQSFIDTYIDLLETRRTYYEGPGEGSPFGWKDIKEWYEMLMGHCT YFPEELRSVKYAYNADLYNALNDLNNLVITRDENEKLEYYEKFQIIENVFKQKKKPTLKQI AKEILVNEEDIKGYRVTSTGKPEFTNLKVYHDIKDITARKEIIENAELLDQIAKILTIYQSSE DIQEELTNLNSELTQEEIEQISNLKGYTGTHNLSLKAINLILDELWHTNDNQIAIFNRLKLVP KKVDLSQQKEIPTTLVDDFILSPVVKRSFIQSIKVINAIIKKYGLPNDIIIELAREKNSKDAQK MINEMQKRNRQTNERIEEIIRTTGKENAKYLIEKIKLHDMQEGKCLYSLEAIPLEDLLNNPF NYEVDHIIPRSVSFDNSFNNKVLVKQEENSKKGNRTPFQYLSSSDSKISYETFKKHILNLAK GKGRISKTKKEYLLEERDINRFSVQKDFINRNLVDTRYATRGLMNLLRSYFRVNNLDVKV KSINGGFTSFLRRKWKFKKERNKGYKHHAEDALIIANADFIFKEWKKLDKAKKVMENQM FEEKQAESMPEIETEQEYKEIFITPHQIKHIKDFKDYKYSHRVDKKPNRKLINDTLYSTRKD DKGNTLIVNNLNGLYDKDNDKLKKLINKSPEKLLMYHHDPQTYQKLKLIMEQYGDEKNP

【表９－３】

説明	配列
	LYKYYEETGNYLTKYSKKDNGPVIKKIKYYGNKLNAHLDITDDYPNSRNKVVKLSLKPY RFDVYLDNGVYKFVTVKNLDVIKKENYYEVNSKCYEEAKKLKKISNQAEFIASFYKNDLI KINGELYRVIGVNNDLLNRIEVNMIDITYREYLENMNDKRPPHIIKTIASKTQSIKKYSTDIL GNLYEVKSKKHPQIIKK (配列番号10)
StCas9 *Streptococcus thermophilus* UniProtKB/Swiss-Prot: G3ECR1.2 野生型	MLFNKCIIISINLDFSNKEKCMTKPYSIGLDIGTNSVGWAVITDNYKVPSKKMKVLGNTSK KYIKKNLLGVLLFDSGITAEGRRLKRTARRRYTRRRNRILYLQEIFSTEMATLDDAFFQRL DDSFLVPDDKRDSKYPIFGNLVEEKVYHDEFPTIYHLRKYLADSTKKADLRLVYLALAHM IKYRGHFLIEGEFNSKNNDIQKNFQDFLDTYNAIFESDLSLENSKQLEEIVKDKISKLEKKD RILKLFPGEKNSGIFSEFLKLIVGNQADFRKCFNLDEKASLHFSKESYDEDLETLLGYIGDD YSDVFLKAKKLYDAILLSGFLTVTDNETEAPLSSAMIKRYNEHKEDLALLKEYIRNISLKT YNEVFKDDTKNGYAGYIDGKTNQEDFYVYLKNLLAEFEGADYFLEKIDREDFLRKQRTF DNGSIPYQIHLQEMRAILDKQAKFYPFLAKNKERIEKILTFRIPYYVGPLARGNSDFAWSIR KRNEKITPWNFEDVIDKESSAEAFINRMTSFDLYLPEEKVLPKHSLLYETFNVYNELTKVR FIAESMRDYQFLDSKQKKDIVRLYFKDKRKVTDKDIIEYLHAIYGYDGIELKGIEKQFNSSL STYHDLLNIINDKEFLDDSSNEAIIEEIIHTLTIFEDREMIKQRLSKFENIFDKSVLKKLSRRH YTGWGKLSAKLINGIRDEKSGNTILDYLIDDGISNRNFMQLIHDDALSFKKKIQKAQIIGDE DKGNIKEVVKSLPGSPAIKKGILQSIKIVDELVKVMGGRKPESIVVEMARENQYTNQGKSN SQQRLKRLEKSLKELGSKILKENIPAKLSKIDNNALQNDRLYLYYLQNGKDMYTGDDLDI DRLSNYDIDHIIPQAFLKDNSIDNKVLVSSASNRGKSDDFPSLEVVKKRKTFWYQLLKSKL ISQRKFDNLTKAERGGLLPEDKAGFIQRQLVETRQITKHVARLLDEKFNNKKDENNRAVR TVKIITLKSTLVSQFRKDFELYKVREINDFHHAHDAYLNAVIASALLKKYPKLEPEFVYGD YPKYNSFRERKSATEKVYFYSNIMNIFKKSISLADGRVIERPLIEVNEETGESVWNKESDLA TVRRVLSYPQVNVVKKVEEQNHGLDRGKPKGLFNANLSSKPKPNSNENLVGAKEYLDPK KYGGYAGISNSFAVLVKGTIEKGAKKKITNVLEFQGISILDRINYRKDKLNFLLEKGYKDIE LIIELPKYSLFELSDGSRRMLASILSTNNKRGEIHKGNQIFLSQKFVKLLYHAKRISNTINEN HRKYVENHKKEFEELFYYILEFNENYVGAKKNGKLLNSAFQSWQNHSIDELCSSFIGPTGS ERKGLFELTSRGSAADFEFLGVKIPRYRDYTPSSLLKDATLIHQSVTGLYETRIDLAKLGEG (配列番号11)
LcCas9 *Lactobacillus crispatus* NCBI参照配列: WP_133478044.1 野生型	MKIKNYNLALTPSTSAVGHVEVDDDLNILEPVHHQKAIGVAKFGEGETAEARRLARSARR TTKRRANRINHYFNEIMKPEIDKVDPLMFDRIKQAGLSPLDERKEFRTVIFDRPNIASYYHN QFPTIWHLQKYLMITDEKADIRLIYWALHSLLKHRGHFFNTTPMSQFKPGKLNLKDDMLA LDDYNDLEGLSFAVANSPEIEKVIKDRSMHKKEKIAELKKLIVNDVPDKDLAKRNNKIITQ IVNAIMGNSFHLNFIFDMDLDKLTSKAWSFKLDDPELDTKFDAISGSMTDNQIGIFETLQKI YSAISLLDILNGSSNVVDAKNALYDKHKRDLNLYFKFLNTLPDEIAKTLKAGYTLYIGNRK KDLLAARKLLKVNVAKNFSQDDFYKLINKELKSIDKQGLQTRFSEKVGELVAQNNFLPV QRSSDNVFIPYQLNAITFNKILENQGKYYDFLVKPNPAKKDRKNAPYELSQLMQFTIPYYV GPLVTPEEQVKSGIPKTSRFAWMVRKDNGAITPWNFYDKVDIEATADKFIKRSIAKDSYLL SELVLPKHSLLYEKYEVFNELSNVSLDGKKLSGGVKQILFNEVFKKTNKVNTSRILKALA KHNIPGSKITGLSNPEEFTSSLQTYNAWKKYFPNQIDNFAYQQDLEKMIEWSTVFEDHKIL AKKLDEIEWLDDDQKKFVANTRLRGWGRLSKRLLTGLKDNYGKSIMQRLETTKANFQQI VYKPEFREQIDKISQAAAKNQSLEDILANSYTSPSNRKAIRKTMSVVDEYIKLNHGKEPDK IFLMFQRSEQEKGKQTEARSKQLNRILSQLKADKSANKLFSKQLADEFSNAIKKSKYKLN DKQYFYFQQLGRDALTGEVIDYDELYKYTVLHIIPRSKLTDDSQNNKVLTKYKIVDGSVA LKFGNSYSDALGMPIKAFWTELNRLKLIPKGKLLNLTTDFSTLNKYQRDGYIARQLVETQ QIVKLLATIMQSRFKHTKIIEVRNSQVANIRYQFDYFRIKNLNEYYRGFDAYLAAVVGTYL YKVYPKARRLFVYGQYLKPKKTNQENQDMHLDSEKKSQGFNFLWNLLYGKQDQIFVNG TDVIAFNRKDLITKMNTVYNYKSQKISLAIDYHNGAMFKATLFPRNDRDTAKTRKLIPKK KDYDTDIYGGYTSNVDGYMLLAEIIKRDGNKQYGFYGVPSRLVSELDTLKKTRYTEYEEK LKEIIKPELGVDLKKIKKIKILKNKVPFNQVIIDKGSKFFITSTSYRWNYRQLILSAESQQTL MDLVVDPDFSNHKARKDARKNADERLIKVYEEILYQVKNYMPMFVELHRCYEKLVDAQ KTFKSLKISDKAMVLNQILILLHSNATSPVLEKLGYHTRFTLGKKHNLISENAVLVTQSITG LKENHVSIKQML (配列番号12)

【表９－４】

説明	配列
PdCas9 *Pediococcus damnosus* NCBI参照配列: WP_062913273.1 野生型	MTNEKYSIGLDIGTSSIGFAVVNDNNRVIRVKGKNAIGVRLFDEGKAAADRRSFRTTRRSF RTTRRRLSRRRWRLKLLREIFDAYITPVDEAFFIRLKESNLSPKDSKKQYSGDILFNDRSDK DFYEKYPTIYHLRNALMTEHRKFDVREIYLAIHHIMKFRGHFLNATPANNFKVGRLNLEE KFEELNDIYQRVFPDESIEFRTDNLEQIKEVLLDNKRSRADRQRTLVSDIYQSSEDKDIEKR NKAVATEILKASLGNKAKLNVITNVEVDKEAAKEWSITFDSESIDDDLAKIEGQMTDDGH EIIEVLRSLYSGITLSAIVPENHTLSQSMVAKYDLHKDHLKLFKKLINGMTDTKKAKNLRA AYDGYIDGVKGKVLPQEDFYKQVQVNLDDSAEANEIQTYIDQDIFMPKQRTKANGSIPHQ LQQQELDQIIENQKAYYPWLAELNPNPDKKRQQLAKYKLDELVTFRVPYYVGPMITAKD QKNQSGAEFAWMIRKEPGNITPWNFDQKVDRMATANQFIKRMTTTDTYLLGEDVLPAQS LLYQKFEVLNELNKIRIDHKPISIEQKQQIFNDLFKQFKNVTIKHLQDYLVSQGQYSKRPLI EGLADEKRFNSSLSTYSDLCGIFGAKLVEENDRQEDLEKIIEWSTIFEDKKIYRAKLNDLT WLTDDQKEKLATKRYQGWGRLSRKLLVGLKNSEHRNIMDILWITNENFMQIQAEPDFAK LVTDANKGMLEKTDSQDVINDLYTSPQNKKAIRQILLVVHDIQNAMHGQAPAKIHVEFAR GEERNPRRSVQRQRQVEAAYEKVSNELVSAKVRQEFKEAINNKRDFKDRLFLYFMQGGI DIYTGKQLNIDQLSSYQIDHILPQAFVKDDSLTNRVLTNENQVKADSVPIDIFGKKMLSVW GRMKDQGLISKGKYRNLTMNPENISAHTENGFINRQLVETRQVIKLAVNILADEYGDSTQI ISVKADLSHQMREDFELLKNRDVNDYHHAFDAYLAAFIGNYLLKRYPKLESYFVYGDFK KFTQKETKMRRFNFIYDLKHCDQVVNKETGEILWTKDEDIKYIRHLFAYKKILVSHEVRE KRGALYNQTIYKAKDDKGSGQESKKLIRIKDDKETKIYGGYSGKSLAYMTIVQITKKNKV SYRVIGIPTLALARLNKLENDSTENNGELYKIIKPQFTHYKVDKKNGEIIETTDDFKIVVSK VRFQQLIDDAGQFFMLASDTYKNNAQQLVISNNALKAINNTNITDCPRDDLERLDNLRLD SAFDEIVKKMDKYFSAYDANNFREKIRNSNLIFYQLPVEDQWENNKITELGKRTVLTRILQ GLHANATTTDMSIFKIKTPFGQLRQRSGISLSENAQLIYQSPTGLFERRVQLNKIK (配列番号13)
FnCas9 *Fusobaterium nucleatum* NCBI参照配列: WP_060798984.1	MKKQKFSDYYLGFDIGTNSVGWCVTDLDYNVLRFNKKDMWGSRLFEEAKTAAERRVQ RNSRRRLKRRKWRLNLLEEIFSNEILKIDSNFFRRLKESSLWLEDKSSKEKFTLFNDDNYK DYDFYKQYPTIFHLRNELIKNPEKKDIRLVYLAIHSIFKSRGHFLFEGQNLKEIKNFETLYN NLIAFLEDNGINKIIDKNNIEKLEKIVCDSKKGLKDKEKEFKEIFNSDKQLVAIFKLSVGSSV SLNDLFDTDEYKKGEVEKEKISFREQIYEDDKPIYYSILGEKIELLDIAKTFYDFMVLNNILA DSQYISEAKVKLYEEHKKDLKNLKYIIRKYNKGNYDKLFKDKNENNYSAYIGLNKEKSK KEVIEKSRLKIDDLIKNIKGYLPKVEEIEEKDKAIFNKILNKIELKTILPKQRISDNGTLPYQI HEAELEKILENQSKYYDFLNYEENGIITKDKLLMTFKFRIPYYVGPLNSYHKDKGGNSWIV RKEEGKILPWNFEQKVDIEKSAEEFIKRMTNKCTYLNGEDVIPKDTFLYSEYVILNELNKV QVNDEFLNEENKRKIIDELFKENKKVSEKKFKEYLLVKQIVDGTIELKGVKDSFNSNYISYI RFKDIFGEKLNLDIYKEISEKSILWKCLYGDDKKIFEKKIKNEYGDILTKDEIKKINTFKFNN WGRLSEKLLTGIEFINLETGECYSSVMDALRRTNYNLMELLSSKFTLQESINNENKEMNEA SYRDLIEESYVSPSLKRAIFQTLKIYEEIRKITGRVPKKVFIEMARGGDESMKNKKIPARQE QLKKLYDSCGNDIANFSIDIKEMKNSLISYDNNSLRQKKLYLYYLQFGKCMYTGREIDLD RLLQNNDTYDIDHIYPRSKVIKDDSFDNLVLVLKNENAEKSNEYPVKKEIQEKMKSFWRF LKEKNFISDEKYKRLTGKDDFELRGFMARQLVNVRQTTKEVGKILQQIEPEIKIVYSKAEI ASSFREMFDFIKVRELNDTHHAKDAYLNIVAGNVYNTKFTEKPYRYLQEIKENYDVKKIY NYDIKNAWDKENSLEIVKKNMEKNTVNITRFIKEKKGQLFDLNPIKKGETSNEIISIKPKVY NGKDDKLNEKYGYYKSLNPAYFLYVEHKEKNKRIKSFERVNLVDVNNIKDEKSLVKYLI ENKKLVEPRVIKKVYKRQVILINDYPYSIVTLDSNKLMDFENLKPLFLENKYEKILKNVIKF LEDNQGKSEENYKFIYLKKKDRYEKNETLESVKDRYNLEFNEMYDKFLEKLDSKDYKNY MNNKKYQELLDVKEKFIKLNLFDKAFTLKSFLDLFNRKTMADFSKVGLTKYLGKIQKISS NVLSKNELYLLEESVTGLFVKKIKL (配列番号14)
EcCas9 *Enterococcus cecorum* NCBI参照配列: WP_047338501.1	RRKQRIQILQELLGEEVLKTDPGFFHRMKESRYVVEDKRTLDGKQVELPYALFVDKDYTD KEYYKQFPTINHLIVYLMTTSDTPDIRLVYLALHYYMKNRGNFLHSGDINNVKDINDILEQ LDNVLETFLDGWNLKLKSYVEDIKNIYNRDLGRGERKKAFVNTLGAKTKAEKAFCSLISG GSTNLAELFDDSSLKEIETPKIEFASSSLEDKIDGIQEALEDRFAVIEAAKRLYDWKTLTDIL GDSSSLAEARVNSYQMHHEQLLELKSLVKEYLDRKVFQEVFVSLNVANNYPAYIGHTKI NGKKKELEVKRTKRNDFYSYVKKQVIEPIKKKVSDEAVLTKLSEIESLIEVDKYLPLQVNS DNGVIPYQVKLNELTRIFDNLENRIPVLRENRDKIIKTFKFRIPYYVGSLNGVVKNGKCTN

【表９－５】

説明	配列
野生型	WMVRKEEGKIYPWNFEDKVDLEASAEQFIRRMTNKCTYLVNEDVLPKYSLLYSKYLVLS ELNNLRIDGRPLDVKIKQDIYENVFKKNRKVTLKKIKKYLLKEGIITDDDELSGLADDVKS SLTAYRDFKEKLGHLDLSEAQMENIILNITLFGDDKKLLKKRLAALYPFIDDKSLNRIATLN YRDWGRLSERFLSGITSVDQETGELRTIIQCMYETQANLMQLLAEPYHFVEAIEKENPKVD LESISYRIVNDLYVSPAVKRQIWQTLLVIKDIKQVMKHDPERIFIEMARENQESKKTKSRK QVLSEVYKKAKEYEHLFEKLNSLTEEQLRSKKIYLYFTQLGKCMYSGEPIDFENLVSANS NYDIDHIYPQSKTIDDSFNNIVLVKKSLNAYKSNHYPIDKNIRDNEKVKTLWNTLVSKGLI TKEKYERLIRSTPFSDEELAGFIARQLVETRQSTKAVAEILSNWFPESEIVYSKAKNVSNFR QDFEILKVRELNDCHHAHDAYLNIVVGNAYHTKFTNSPYRFIKNKANQEYNLRKLLQKV NKIESNGVVAWVGQSENNPGTIATVKKVIRRNTVLISRMVKEVDGQLFDLTLMKKGKGQ VPIKSSDERLTDISKYGGYNKATGAYFTFVKSKKRGKVVRSFEYVPLHLSKQFENNNELL KEYIEKDRGLTDVEILIPKVLINSLFRYNGSLVRITGRGDTRLLLVHEQPLYVSNSFVQQLK SVSSYKLKKSENDNAKLTKTATEKLSNIDELYDGLLRKLDLPIYSYWFSSIKEYLVESRTK YIKLSIEEKALVIFEILHLFQSDAQVPNLKILGLSTKPSRIRIQKNLKDTDKMSIIHQSPSGIFE HEIELTSL（配列番号15）
AhCas9 *Anaerostipes hadrus* NCBI参照配列： WP_044924278.1 野生型	MQNGFLGITVSSEQVGWAVTNPKYELERASRKDLWGVRLFDKAETAEDRRMFRTNRRL NQRKKNRIHYLRDIFHEEVNQKDPNFFQQLDESNFCEDDRTVEFNFDTNLYKNQFPTVYH LRKYLMETKDKPDIRLVYLAFSKFMKNRGHFLYKGNLGEVMDFENSMKGFCESLEKFNI DFPTLSDEQVKEVRDILCDHKIAKTVKKKNITITKVKSKTAKAWIGLFCGCSVPVKVLFQ DIDEEIVTDPEKISFEDASYDDYIANIEKGVGIYYEAIVSAKMLFDWSILNEILGDHQLLSDA MIAEYNKHHDDLKRLQKIIKGTGSRELYQDIFINDVSGNYVCYVGHAKTMSSADQKQFY TFLKNRLKNVNGISSEDAEWIDTEIKNGTLLPKQTKRDNSVIPHQLQLREFELILDNMQEM YPFLKENREKLLKIFNFVIPYYVGPLKGVVRKGESTNWMVPKKDGVIHPWNFDEMVDKE ASAECFISRMTGNCSYLFNEKVLPKNSLLYETFEVLNELNPLKINGEPISVELKQRIYEQLF LTGKKVTKKSLTKYLIKNGYDKDIELSGIDNEFHSNLKSHIDFEDYDNLSDEEVEQIILRITV FEDKQLLKDYLNREFVKLSEDERKQICSLSYKGWGNLSEMLLNGITVTDSNGVEVSVMD MLWNTNLNLMQIISKKYGYKAEIEHYNKEHEKTIYNREDLMDYLNIPPAQRRKVNQLITI VKSLKKTYGVPNKIFFKISREHQDDPKRTSSRKEQLKYLYKSLKSEDEKHLMKELDELND HELSNDKVYLYFLQKGRCIYSGKKLNLSRLRKSNYQNDIDYIYPLSAVNDRSMNNKVLTG IQENRADKYTYFPVDSEIQKKMKGFWMELVLQGFMTKEKYFRLSRENDFSKSELVSFIER EISDNQQSGRMIASVLQYYFPESKIVFVKEKLISSFKRDFHLISSYGHNHLQAAKDAYITIV VGNVYHTKFTMDPAIYFKNHKRKDYDLNRLFLENISRDGQIAWESGPYGSIQTVRKEYAQ NHIAVTKRVVEVKGGLFKQMPLKKGHGEYPLKTNDPRFGNIAQYGGYTNVTGSYFVLVE SMEKGKKRISLEYVPVYLHERLEDDPGHKLLKEYLVDHRKLNHPKILLAKVRKNSLLKID GFYYRLNGRSGNALILTNAVELIMDDWQTKTANKISGYMKRRAIDKKARVYQNEFHIQE LEQLYDFYLDKLKNGVYKNRKNNQAELIHNEKEQFMELKTEDQCVLLTEIKKLFVCSPM QADLTLIGGSKHTGMIAMSSNVTKADFAVIAEDPLGLRNKVIYSHKGEK（配列番号16）
KyCas9 *Kandleria vitulina* NCBI参照配列： WP_031589969.1 野生型	MSQNNNKIYNIGLDIGDASVGWAVVDEHYNLLKRHGKHMWGSRLFTQANTAVERRSSR STRRRYNKRRERIRLLREIMEDMVLDVDPTFFIRLANVSFLDQEDKKDYLKENYHSNYNL FIDKDFNDKTYYDKYPTIYHLRKHLCESKEKEDPRLIYLALHHIVKYRGNFLYEGQKFSM DVSNIEDKMIDVLRQFNEINLFEYVEDRKKIDEVLNVLKEPLSKKHKAEKAFALFDTTKD NKAAYKELCAALAGNKFNVTKMLKEAELHDEDEKDISFKFSDATFDDAFVEKQPLLGDC VEFIDLLHDIYSWVELQNILGSAHTSEPSISAAMIQRYEDHKNDLKLLKDVIRKYLPKKYF EVFRDEKSKKNNYCNYINHPSKTPVDEFYKYIKKLIEKIDDPDVKTILNKIELESFMLKQNS RTNGAVPYQMQLDELNKILENQSVYYSDLKDNEDKIRSILTFRIPYYFGPLNITKDRQFDW IIKKEGKENERILPWNANEIVDVDKTADEFIKRMRNFCTYFPDEPVMAKNSLTVSKYEVL NEINKLRINDHLIKRDMKDKMLHTLFMDHKSISANAMKKWLVKNQYFSNTDDIKIEGFQ KENACSTSLTPWIDFTKIFGKINESNYDFIEKIIVDVTVFEDKKLRRRLKKEYDLDEEKIKK ILKLKYSGWSRLSKKLLSGIKTKYKDSTRTPETVLEVMERTNMNLMQVINDEKLGFKKTI DDANSTSVSGKFSYAEVQELAGSPAIKRGIWQALLIVDEIKKIMKHEPAHVYIEFARNEDE KERKDSFVNQMLKLYKDYDFEDETEKEANKHLKGEDAKSKIRSERLKLYYTQMGKCMY TGKSLDIDRLDTYQVDHIVPQSLLKDDSIDNKVLVLSSENQRKLDDLVIPSSIRNKMYGFW EKLFNNKIISPKKFYSLIKTEFNEKDQERFINRQIVETRQITKHVAQIIDNHYENTKVVTVRA DLSHQFRERYHIYKNRDINDFHHAHDAYIATILGTYIGHRFESLDAKYIYGEYKRIFRNQK	

【表９－６】

説明	配列
	NKGKEMKKNNDGFILNSMRNIYADKDTGEIVWDPNYIDRIKKCFYYKDCFVTKKLEENN GTFFNVTVLPNDTNSDKDNTLATVPVNKYRSNVNKYGGFSGVNSFIVAIKGKKKKGKKV IEVNKLTGIPLMYKNADEEIKINYLKQAEDLEEVQIGKEILKNQLIEKDGGLYYIVAPTEIIN AKQLILNESQTKLVCEIYKAMKYKNYDNLDSEKIIDLYRLLINKMELYYPEYRKQLVKKF EDRYEQLKVISIEEKCNIIKQILATLHCNSSIGKIMYSDFKISTTIGRLNGRTISLDDISFIAESP TGMYSKKYKL（配列番号17）
EfCas9 *Enterococcus faecalis* NCBI参照配列: WP_016631044.1 野生型	MRLFEEGHTAEDRRLKRTARRRISRRRNRLRYLQAFFEEAMTDLDENFFARLQESFLVPE DKKWHRHPIFAKLEDEVAYHETYPTIYHLRKKLADSSEQADLRLIYLALAHIVKYRGHFLI EGKLSTENTSVKDQFQQFMVIYNQTFVNGESRLVSAPLPESVLIEEELTEKASRTKKSEKV LQQFPQEKANGLFGQFLKLMVGNKADFKKVFGLEEEAKITYASESYEEDLEGILAKVGDE YSDVFLAAKNVYDAVELSTILADSDKKSHAKLSSSMIVRFTEHQEDLKKFKRFIRENCPDE YDNLFKNEQKDGYAGYIAHAGKVSQLKFYQYVKKIIQDIAGAEYFLEKIAQENFLRKQRT FDNGVIPHQIHLAELQAIIHRQAAYYPFLKENQEKIEQLVTFRIPYYVGPLSKGDASTFAWL KRQSEEPIRPWNLQETVDLDQSATAFIERMTNFDTYLPSEKVLPKHSLLYEKFMVFNELTK ISYTDDRGIKANFSGKEKEKIFDYLFKTRRKVKKKDIIQFYRNEYNTEIVTLSGLEEDQFNA SFSTYQDLLKCGLTRAELDHPDNAEKLEDIIKILTIFEDRQRIRTQLSTFKGQFSAEVLKKLE RKHYTGWGRLSKKLINGIYDKESGKTILDYLVKDDGVSKHYNRNFMQLINDSQLSFKNAI QKAQSSEHEETLSETVNELAGSPAIKKGIYQSLKIVDELVAIMGYAPKRIVVEMARENQTT STGKRRSIQRLKIVEKAMAEIGSNLLKEQPTTNEQLRDTRLFLYYMQNGKDMYTGDELSL HRLSHYDIDHIIPQSFMKDDSLDNLVLVGSTENRGKSDDVPSKEVVKDMKAYWEKLYAA GLISQRKFQRLTKGEQGGLTLEDKAHFIQRQLVETRQITKNVAGILDQRYNAKSKEKKVQI ITLKASLTSQFRSIFGLYKVREVNDYHHAQDAYLNCVVATTLLKVYPNLAPEFVYGEYPK FQTFKENKATAKAIIYTNLLRFFTEDEPRFTKDGEILWSNSYLKTIKKELNYHQMNIVKKV EVQKGGFSKESIKPKGPSNKLIPVKNGLDPQKYGGFDSPVVAYTVLFTHEKGKKPLIKQEI LGITIMEKTRFEQNPILFLEEKGFLRPRVLMKLPKYTLYEFPEGRRRLLASAKEAQKGNQM VLPEHLLTLLYHAKQCLLPNQSESLAYVEQHQPEFQEILERVVDFAEVHTLAKSKVQQIV KLFEANQTADVKEIAASFIQLMQFNAMGAPSTFKFFQKDIERARYTSIKEIFDATIIYQSPTG LYETRRKVVD（配列番号18）
Staphylococcus aureus Cas9	KRNYILGLDIGITSVGYGIIDYETRDVIDAGVRLFKEANVENNEGRRSKRGARRLKRRRRH RIQRVKKLLFDYNLLTDHSELSGINPYEARVKGLSQKLSEEEFSAALLHLAKRRGVHNVN EVEEDTGNELSTKEQISRNSKALEEKYVAELQLERLKKDGEVRGSINRFKTSDYVKEAKQ LLKVQKAYHQLDQSFIDTYIDLLETRRTYYEGPGEGSPFGWKDIKEWYEMLMGHCTYFP EELRSVKYAYNADLYNALNDLNNLVITRDENEKLEYYEKFQIIENVFKQKKKPTLKQIAK EILVNEEDIKGYRVTSTGKPEFTNLKVYHDIKDITARKEIIENAELLDQIAKILTIYQSSEDIQ EELTNLNSELTQEEIEQISNLKGYTGTHNLSLKAINLILDELWHTNDNQIAIFNRLKLVPKK VDLSQQKEIPTTLVDDFILSPVVKRSFIQSIKVINAIIKKYGLPNDIIIELAREKNSKDAQKMI NEMQKRNRQTNERIEEIIRTTGKENAKYLIEKIKLHDMQEGKCLYSLEAIPLEDLLNNPFN YEVDHIIPRSVSFDNSFNNKVLVKQEENSKKGNRTPFQYLSSSDSKISYETFKKHILNLAKG KGRISKTKKEYLLEERDINRFSVQKDFINRNLVDTRYATRGLMNLLRSYFRVNNLDVKVK SINGGFTSFLRRKWKFKKERNKGYKHHAEDALIIANADFIFKEWKKLDKAKKVMENQMF EEKQAESMPEIETEQEYKEIFITPHQIKHIKDFKDYKYSHRVDKKPNRELINDTLYSTRKDD KGNTLIVNNLNGLYDKDNDKLKKLINKSPEKLLMYHHDPQTYQKLKLIMEQYGDEKNPL YKYYEETGNYLTKYSKKDNGPVIKKIKYYGNKLNAHLDITDDYPNSRNKVVKLSLKPYR FDVYLDNGVYKFVTVKNLDVIKKENYYEVNSKCYEEAKKLKKISNQAEFIASFYNNDLIK INGELYRVIGVNNDLLNRIEVNMIDITYREYLENMNDKRPPRIIKTIASKTQSIKKYSTDILG NLYEVKSKKHPQIIKKG（配列番号19）
Geobacillus thermodenitrificans Cas9	MKYKIGLDIGITSIGWAVINLDIPRIEDLGVRIFDRAENPKTGESLALPRRLARSARRRLRRR KHRLERIRRLFVREGILTKEELNKLFEKKHEIDVWQLRVEALDRKLNNDELARILLHLAKR RGFRSNRKSERTNKENSTMLKHIEENQSILSSYRTVAEMVVKDPKFSLHKRNKEDNYTNT VARDDLEREIKLIFAKQREYGNIVCTEAFEHEYISIWASQRPFASKDDIEKKVGFCTFEPKE KRAPKATYTFQSFTVWEHINKLRLVSPGGIRALTDDERRLIYKQAFHKNKITFHDVRTLLN LPDDTRFKGLLYDRNTTLKENEKVRFLELGAYHKIRKAIDSVYGKGAAKSFRPIDFDTFG YALTMFKDDTDIRSYLRNEYEQNGKRMENLADKVYDEELIEELLNLSFSKFGHLSLKALR NILPYMEQGEVYSTACERAGYTFTGPKKKQKTVLLPNIPPIANPVVMRALTQARKVVNAII

【表９－７】

説明	配列
	KKYGSPVSIHIELARELSQSFDERRKMQKEQEGNRKKNETAIRQLVEYGLTLNPTGLDIVK FKLWSEQNGKCAYSLQPIEIERLLEPGYTEVDHVIPYSRSLDDSYTNKVLVLTKENREKGN RTPAEYLGLGSERWQQFETFVLTNKQFSKKKRDRLLRLHYDENEENEFKNRNLNDTRYIS RFLANFIREHLKFADSDDKQKVYTVNGRITAHLRSRWNFNKNREESNLHHAVDAAIVAC TTPSDIARVTAFYQRREQNKELSKKTDPQFPQPWPHFADELQARLSKNPKESIKALNLGN YDNEKLESLQPVFVSRMPKRSITGAAHQETLRRYIGIDERSGKIQTVVKKKLSEIQLDKTG HFPMYGKESDPRTYEAIRQRLLEHNNDPKKAFQEPLYKPKKNGELGPIIRTIKIIDTTNQVIP LNDGKTVAYNSNIVRVDVFEKDGKYYCVPIYTIDMMKGILPNKAIEPNKPYSEWKEMTE DYTFRFSLYPNDLIRIEFPREKTIKTAVGEEIKIKDLFAYYQTIDSSNGGLSLVSHDNNFSLR SIGSRTLKRFEKYQVDVLGNIYKVRGEKRVGVASSSHSKAGETIRPL（配列番号20）
ScCas9 *S. canis* 1375 AA 159.2 kDa	MEKKYSIGLDIGTNSVGWAVITDDYKVPSKKFKVLGNTNRKSIKKNLMGALLFDSGETAE ATRLKRTARRRYTRRKNRIRYLQEIFANEMAKLDDSFFQRLEESFLVEEDKKNERHPIFGN LADEVAYHRNYPTIYHLRKKLADSPEKADLRLIYLALAHIIKFRGHFLIEGKLNAENSDVA KLFYQLIQTYNQLFEESPLDEIEVDAKGILSARLSKSKRLEKLIAVFPNEKKNGLFGNIIALA LGLTPNFKSNFDLTEDAKLQLSKDTYDDDLDELLGQIGDQYADLFSAAKNLSDAILLSDIL RSNSEVTKAPLSASMVKRYDEHHQDLALLKTLVRQQFPEKYAEIFKDDTKNGYAGYVDG GIKHRKRTTKLATQEEFYKFIKPILEKMDGAEELLAKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHL KELHAILRRQEEFYPFLKENREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWLTRKSEEAITPWNF EEVVDKGASAQSFIERMTNFDEQLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTERMRKP EFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLL KIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRHYTG WGRLSRKLINGIRDKQSGKTILDFLKSDGFSNRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDS LHEQIANLAGSPAIKKGILQTVKIVDELVKVMGHKPENIVIEMARENQTTTKGLQQSRERK KIEEGIKELGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDHI VPQSFIKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLT KAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVARILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKL VSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRK MIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFA TVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAY SVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYS LFELENGRKRMLASAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQH KHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAA FKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGD（配列番号21）

【０３３４】

本明細書に記載の方法及び組成物で利用されるプライム編集因子は、上のCas9オルソログ配列のいずれか、又は少なくとも80％、少なくとも85％、少なくとも90％、少なくとも95％、又は少なくとも99％配列同一性をそれに対して有するそのいずれかのバリアントを包含してもよい。

【０３３５】

napDNAbpは、Cas9等の任意の適切なホモログ及び/又はオルソログ又は天然に存在する酵素を包含してもよい。Cas9ホモログ及び/又はオルソログはS.pyogenes及びS.thermophilusを包含するがこれらに限定されない種々の種において記載されている。好ましくは、Cas部分はニッカーゼとして構成される(例として、変異導入されるか、組換え操作されるか、又は別様に天然から得られる)。すなわち、標的二本鎖DNAの一本鎖のみを切断することができる。追加の好適なCas9ヌクレアーゼ及び配列は、本開示に基づき当業者に明らかであろう。またかかるCas9ヌクレアーゼ及び配列は、Chylinski,Rhun,and Charpentier,「The tracrRNA and Cas9 families of type II CRISPR-Cas immunity systems」(2013)RNA Biology 10:5,726-737(この内容全体は参照により本明細書に組み込まれる)に開示された生物及び遺伝子座からのCas9配列を包含する。いくつかの態様では、Cas9ヌクレアーゼは不活性な(例として不活性化された)DNA切断ドメインを有する。つまり、Cas9はニッカーゼである。いくつかの態様では、Cas9タンパク質は、表3のバリアントのいずれか1つによって提供されるCas9タンパク質のアミノ酸配列と少なくとも80％同一であるアミノ酸配列を含む。いくつかの態様では、Cas9タンパク質は、上の表のCas9オルソログのいずれか1つによって提供されるC

as9タンパク質のアミノ酸配列と少なくとも85％、少なくとも90％、少なくとも92％、少なくとも95％、少なくとも96％、少なくとも97％、少なくとも98％、少なくとも99％、又は少なくとも99.5％同一であるアミノ酸配列を含む。

【０３３６】

C.Dead Cas9バリアント

ある態様において、本明細書に記載の方法及び組成物で利用されるプライム編集因子は、不活性型Cas9、例として不活性型SpCas9を包含してもよい。これは、Cas9の両方のヌクレアーゼドメイン、つまりRuvCドメイン(これは、非プロトスペーサDNA鎖を切断する)及びHNHドメイン(これはプロトスペーサDNA鎖を切断する)を不活性化する1つ以上の変異を原因として、ヌクレアーゼ活性を有さない。ヌクレアーゼ不活性化は、コードされるタンパク質、又は少なくとも80％、少なくとも85％、少なくとも90％、少なくとも95％、若しくは少なくとも99％配列同一性をそれに対して有するそのいずれかのバリアントのアミノ酸配列に1以上の置換及び/又は欠失をもたらす1以上の変異を原因としてもよい。

【０３３７】

本明細書で使用される場合、「dCas9」という用語は、ヌクレアーゼ不活性Cas9若しくはヌクレアーゼdead Cas9、又はその機能的断片を指し、任意の生物由来の任意の天然に存在するdCas9、任意の天然に存在するdCas9の等価物若しくは機能的断片、任意の操作されたdCas9バリアント若しくはその機能的断片、任意の生物由来の任意のdCas9ホモログ、オルソログ若しくはパラログ、及び天然に存在する若しくは操作されたdCas9の任意の変異体若しくはバリアントを受け入れる。用語dCas9は特に限定することを意味されず、「dCas9又は等価物」と呼ばれてもよい。例示のdCas9タンパク質とdCas9タンパク質を作るための方法とは、更に本明細書に記載及び/又は当該技術分野において記載されており、参照によって本明細書に組み込まれる。

【０３３８】

他の態様において、dCas9は、部分的に又は丸ごとで、Cas9ヌクレアーゼ活性を不活性化する1以上の変異を有するCas9アミノ酸配列に対応するか又はそれを含む。他の態様において、D10A及びH840A以外の変異を有するCas9バリアントが提供され、これらは内因性Cas9ヌクレアーゼ活性の完全な又は部分的な不活性化物をもたらしてもよい(例として、夫々nCas9又はdCas9)。かかる変異は、例として、D10及びH840における他のアミノ酸置換、又はCas9のヌクレアーゼドメイン上の他の置換(例として、HNHヌクレアーゼサブドメイン及び/又はRuvC1サブドメイン上の置換)を、Streptococcus pyogenesからのCas9(NCBI参照配列:NC_017053.1)等の野生型配列を参照して包含する。いくつかの態様では、Cas9のバリアント又はホモログ(例として、Streptococcus pyogenesからのCas9(NCBI参照配列:NC_017053.1(配列番号4))のバリアント)が提供され、これらは、NCBI参照配列:NC_017053.1と少なくとも約70％同一、少なくとも約80％同一、少なくとも約90％同一、少なくとも約95％同一、少なくとも約98％同一、少なくとも約99％同一、少なくとも約99.5％同一、又は少なくとも約99.9％同一である。いくつかの態様では、dCas9のバリアント(例として、NCBI参照配列:NC_017053.1(配列番号4)のバリアント)が提供され、NC_017053.1(配列番号4)よりも約5アミノ酸、約10アミノ酸、約15アミノ酸、約20アミノ酸、約25アミノ酸、約30アミノ酸、約40アミノ酸、約50アミノ酸、約75アミノ酸、約100アミノ酸、又はより多くだけ短いか又は長いアミノ酸配列を有する。

【０３３９】

1つの態様では、不活性型Cas9はQ99ZW2の標準的なSpCas9配列に基づいてもよく、D10X及びH810X置換(下線付き且つ太字)を含む次の配列を有してもよく、Xはいずれかのアミノ酸であってもよく、又はバリアントは少なくとも80％、少なくとも85％、少なくとも90％、少なくとも95％、若しくは少なくとも99％配列同一性をそれに対して有する配列番号40のバリアントであり得る。

【０３４０】

1つの態様では、不活性型Cas9はQ99ZW2の標準的なSpCas9配列に基づいてもよく、D10A及びH810A置換(下線付き且つ太字)を含む次の配列を有してもよく、又は少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、若しくは少なくとも99%配列同一性をそれに対して有する配列番号23のバリアントであってもよい。

【表１０－１】

説明	配列	配列番号
不活性型Cas9又はdCas9 D10X及びH810Xを有する*Streptococcus pyogenes* Q99ZW2 Cas9 ここで、「X」は任意のアミノ酸である	MDKKYSIGLXIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFDSG ETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKK HERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHF LIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLI AQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQI GDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKAL VRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLN REDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYYV GPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKV LPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVK QLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIV LTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQS	22

【表１０－２】

説明	配列	配列番号
	GKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSP AIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEE GIKELGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDXI VPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQR KFDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIR EVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLES EFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLI ETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKL IARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSF EKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGNELALPS KYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANL DKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLD ATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGD	
不活性型Cas9又はdCas9 D10A及びH810Aを含む*Streptococcus pyogenes* Q99ZW2 Cas9	MDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFDSG ETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKK HERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHF LIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLI AQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQI GDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKAL VRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLN REDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYYV GPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKV LPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVK QLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIV LTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQS GKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSP AIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEE GIKELGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDAI VPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQR KFDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIR EVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLES EFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLI ETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKL IARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSF EKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGNELALPS KYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANL DKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLD ATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGD	23

【０３４１】

D.Cas9ニッカーゼバリアント

1つの態様において、本明細書中に記載される方法及び組成物において利用されるプライム編集因子は、Cas9ニッカーゼを含む。用語「Cas9ニッカーゼ」又は「nCas9」は、二本鎖DNA分子標的上に一本鎖切断を導入することができるCas9のバリアントを指す。いくつかの態様では、Cas9ニッカーゼは単一の機能するヌクレアーゼドメインのみを含む。野生型Cas9(例として標準的なSpCas9)は、2つの別個のヌクレアーゼドメイン、つまりRuvCドメイン(これは非プロトスペーサDNA鎖を切断する)及びHNHドメイン(これはプロトスペーサDNA鎖を切断する)を含む。1つの態様では、Cas9ニッカーゼはRuvCヌクレアーゼ活性を不活性化するRuvCドメインの変異を含む。例えば、アスパラギン酸(D)10、ヒスチジン(H)983、アスパラギン酸(D)986、又はグルタミン酸(E)762の変異は、RuvCヌクレアーゼドメインの機能喪失変異及び機能的なCas9ニッカーゼの作成として報告されている(例として、Nishimasu et al.,「Crystal structure of Cas9 in complex with guide RNA and target DNA,」Cell 156(5),935-949。これは参照によって本明細書に組み込まれる)。それゆえに、RuvCドメインのニッカーゼ変異はD10X、H983X、D986X、又はE762Xを包含し得、Xは野生型アミノ酸以外のいずれかのアミノ酸である。ある態様において、ニッカーゼはD10A、若しくは(of)H983A、D986A、若しくはE762A、又はそれらの組み合わせであり得る。

【０３４２】

種々の態様において、Cas9ニッカーゼはRuvCヌクレアーゼドメインに変異を有し得、次のアミノ酸配列の1つ、又は少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、若しくは少なくとも99%配列同一性をそれに対して有するアミノ酸配列を有するそのバリアントを有し得る。

【表１１－１】

説明	配列	配列番号
Cas9ニッカーゼD10Xを有する*Streptococcus pyogenes* Q99ZW2 Cas9（式中、Xは任意の代替アミノ酸である）	MDKKYSIGLXIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFDS GETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEED KKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFR GHFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRR LENLIAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLD NLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDL TLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTE ELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKIL TFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIERMTNFD KNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLF KTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLD NEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRL SRKLINGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQG DSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQK GQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQ ELDINRLSDYDVDHIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMK NYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQIL DSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYL NAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIM NFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTE VQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGK SKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGR KRMLASAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHK HYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGA PAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGD	24
Cas9ニッカーゼE762Xを有する*Streptococcus pyogenes* Q99ZW2 Cas9	MDKKYSIGLDIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFDS GETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEED KKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFR GHFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRR LENLIAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLD NLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDL	25

【表１１－２】

説明	配列	配列番号
(式中、Xは任意の代替アミノ酸である)	TLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTE ELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKIL TFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIERMTNFD KNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLF KTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLD NEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRL SRKLINGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQG DSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVI**X**MARENQTTQ KGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVD QELDINRLSDYDVDHIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKM KNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQ ILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDA YLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSN IMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKK TEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEK GKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELEN GRKRMLASAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQ HKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNL GAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGD	10
Cas9ニッカーゼI1983Xを有する*Streptococcus pyogenes* Q99ZW2 Cas9(式中、Xは任意の代替アミノ酸である)	MDKKYSIGLDIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFDS GETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEED KKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFR GHFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRR LENLIAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLD NLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDL TLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTE ELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKIL TFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIERMTNFD KNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLF KTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLD NEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRL SRKLINGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQG DSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQK GQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQ ELDINRLSDYDVDHIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMK NYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQIL DSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYH**X**AHDAYL NAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIM NFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTE VQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGK SKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGR KRMLASAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHK HYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGA PAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGD	26
Cas9ニッカーゼD986Xを有する*Streptococcus pyogenes* Q99ZW2 Cas9(式中、Xは任意の代替アミノ酸である)	MDKKYSIGLDIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFDS GETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEED KKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFR GHFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRR LENLIAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLD NLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDL TLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTE ELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKIL TFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIERMTNFD	27

【表１１－３】

説明	配列	配列番号
	KNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLF KTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLD NEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRL SRKLINGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQG DSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQK GQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQ ELDINRLSDYDVDHIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMK NYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQIL DSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAH**X**AYL NAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIM NFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTE VQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGK SKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGR KRMLASAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHK HYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGA PAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGD	
Cas9 ニッカーゼ D10**A**を含む *Streptococcus pyogenes* Q99ZW2 Cas9	MDKKYSIGL**A**IGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFDS GETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEED KKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFR GHFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRR LENLIAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLD NLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDL TLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTE ELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKIL TFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIERMTNFD KNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLF KTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLD NEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRL SRKLINGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQG DSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQK GQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQ ELDINRLSDYDVDHIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMK NYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQIL DSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYL NAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIM NFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTE VQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGK SKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGR KRMLASAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHK HYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGA PAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGD	28
Cas9 ニッカーゼ E762Aを含む *Streptococcus pyogenes* Q99ZW2 Cas9	MDKKYSIGLDIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFDS GETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEED KKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFR GHFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRR LENLIAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLD NLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDL TLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTE ELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKIL TFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIERMTNFD KNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLF KTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLD NEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRL	29

【表１１－４】

説明	配列	配列番号
	SRKLINGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQG DSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQ KGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVD QELDINRLSDYDVDHIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKM KNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQ ILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDA YLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSN IMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKK TEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEK GKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELEN GRKRMLASAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQ HKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNL GAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGD	
Cas9 ニッカーゼ H983Aを含む *Streptococcus pyogenes* Q99ZW2 Cas9	MDKKYSIGLDIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFDS GETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEED KKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFR GHFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRR LENLIAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLD NLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDL TLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTE ELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKIL TFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIERMTNFD KNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLF KTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLD NEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRL SRKLINGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQG DSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQK GQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQ ELDINRLSDYDVDHIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMK NYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQIL DSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHAAHDAYL NAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIM NFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTE VQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGK SKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGR KRMLASAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHK HYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGA PAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGD	30
Cas9 ニッカーゼ D986Aを含む *Streptococcus pyogenes* Q99ZW2 Cas9	MDKKYSIGLDIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFDS GETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEED KKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFR GHFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRR LENLIAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLD NLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDL TLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTE ELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKIL TFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIERMTNFD KNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLF KTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLD NEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRL SRKLINGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQG DSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQK GQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQ	31

【表１１－５】

説明	配列	配列番号
	ELDINRLSDYDVDHIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMK NYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQIL DSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAH<u>A</u>AYL NAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIM NFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTE VQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGK SKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGR KRMLASAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHK HYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGA PAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGD	

【０３４３】

別の態様では、Cas9ニッカーゼはHNHヌクレアーゼ活性を不活性化するHNHドメインの変異を含む。例えば、ヒスチジン(H)840又はアスパラギン(R)863の変異は、HNHヌクレアーゼドメインの機能喪失変異及び機能的なCas9ニッカーゼの作成として報告されている(例として、Nishimasu et al.,「Crystal structure of Cas9 in complex with guide RNA and target DNA,」Cell 156(5),935-949。これは参照によって本明細書に組み込まれる)。それゆえに、HNHドメインのニッカーゼ変異はH840X及びR863Xを包含し得、Xは野生型アミノ酸以外のいずれかのアミノ酸である。ある態様において、ニッカーゼはH840A若しくはR863A又はそれらの組み合わせであり得る。

【０３４４】

種々の態様において、Cas9ニッカーゼはHNHヌクレアーゼドメインの変異を有し得、次のアミノ酸配列の1つ、又は少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、又は少なくとも99%配列同一性をそれに対して有するアミノ酸配列を有するそのバリアントを有し得る。

【表１２－１】

説明	配列	配列番号
Cas9ニッカーゼH840<u>X</u>を有する*Streptococcus pyogenes* Q99ZW2 Cas9(式中、Xは任意の代替アミノ酸である)	MDKKYSIGLDIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFDSG ETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKK HERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHF LIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLI AQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQI GDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKAL VRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLN REDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYYV GPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKV LPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVK QLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIV LTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQS GKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSP AIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEE GIKELGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVD<u>X</u>I VPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQR KFDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIR EVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLES EFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLI	32

50

【表１２－２】

説明	配列	配列番号
	ETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKL IARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSF EKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGNELALPS KYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANL DKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLD ATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGD	
Cas9 ニッカーゼ H840Aを 有する *Streptococcus pyogenes* Q99ZW2 Cas9	MDKKYSIGLDIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFDSG ETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKK HERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHF LIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLI AQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQI GDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKAL VRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLN REDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYYV GPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKV LPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVK QLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIV LTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQS GKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSP AIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEE GIKELGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVD**A**I VPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKN**R**GKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQR KFDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIR EVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLES EFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLI ETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKL IARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSF EKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGNELALPS KYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANL DKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLD ATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGD	33
Cas9 ニッカーゼ R863Xを 有する *Streptococcus pyogenes* Q99ZW2 Cas9 （式中、Xは任意の代替アミノ酸である）	MDKKYSIGLDIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFDSG ETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKK HERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHF LIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLI AQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQI GDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKAL VRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLN REDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYYV GPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKV LPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVK QLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIV LTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQS GKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSP AIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEE GIKELGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDHI VPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKN**X**GKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQR KFDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIR EVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLES EFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLI ETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKL IARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSF EKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGNELALPS	34

【表１２－３】

説明	配列	配列番号
	KYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANL DKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLD ATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGD	
Cas9 ニッカーゼ R863Aを含む *Streptococcus pyogenes* Q99ZW2 Cas9	MDKKYSIGLDIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFDSG ETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKK HERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHF LIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLI AQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQI GDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKAL VRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLN REDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYYV GPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKV LPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVK QLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIV LTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQS GKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSP AIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEE GIKELGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDHI VPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKN**A**GKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQR KFDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIR EVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLES EFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLI ETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKL IARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSF EKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGNELALPS KYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANL DKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLD ATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGD	35

【０３４５】

いくつかの態様では、Ｎ末端メチオニンが、Ｃａｓ９ニッカーゼから、又は本明細書において開示若しくは企図されるいずれかのＣａｓ９バリアント、オルソログ、若しくは等価物から除去される。例えば、メチオニンマイナスＣａｓ９ニッカーゼは、次の配列、又は少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、若しくは少なくとも９９％配列同一性をそれらに対して有するアミノ酸配列を有するそれらのバリアントを包含する。

【表１３－１】

説明	配列
Cas9 ニッカーゼ (Metマイナス) H840Xを 有する *Streptococcus pyogenes* Q99ZW2 Cas9 (式中、Xは 任意の 代替アミノ酸 である)	DKKYSIGLDIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFDSGETAEA TRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNI VDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSDVD KLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLFGNLIAL SLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSD ILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDG GASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQ EDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGAS AQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKK AIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFL DNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLI NGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANL AGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEE GIKELGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVD**X**IVPQSF LKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAE

【表１３－２】

	RGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVS DFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMI AKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATV RKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYS VLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSL FELENGRKRMLASAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQH KHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAF KYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGD（配列番号36）
Cas9 ニッカーゼ （Metマイナス） H840Aを 含む *Streptococcus pyogenes* Q99ZW2 Cas9	DKKYSIGLDIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFDSGETAEA TRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNI VDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSDVD KLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLFGNLIAL SLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSD ILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDG GASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQ EDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGAS AQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKK AIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFL DNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLI NGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANL AGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEE GIKELGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVD**A**IVPQSF LKDDSIDNKVLTRSDKN**R**GKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAE RGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVS DFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMI AKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATV RKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYS VLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSL FELENGRKRMLASAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQH KHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAF KYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGD（配列番号37）
Cas9 ニッカーゼ （Metマイナス） R863Xを 有する *Streptococcus pyogenes* Q99ZW2 Cas9 （式中、Xは 任意の代替 アミノ酸で ある）	DKKYSIGLDIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFDSGETAEA TRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNI VDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSDVD KLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLFGNLIAL SLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSD ILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDG GASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQ EDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGAS AQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKK AIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFL DNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLI NGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANL AGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEE GIKELGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDHIVPQSF LKDDSIDNKVLTRSDKN**X**GKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAE RGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVS DFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMI AKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATV RKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYS VLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSL FELENGRKRMLASAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQH KHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAF KYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGD（配列番号38）

【表１３－３】

Cas9 ニッカーゼ (Metマイナス) R863Aを含む *Streptococcus pyogenes* Q99ZW2 Cas9	DKKYSIGLDIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFDSGETAEA TRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNI VDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSDVD KLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLFGNLIAL SLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSD ILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDG GASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQ EDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGAS AQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKK AIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFL DNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLI NGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANL AGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEE GIKELGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDHIVPQSF LKDDSIDNKVLTRSDKNAGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAE RGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVS DFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMI AKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATV RKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYS VLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSL FELENGRKRMLASAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQH KHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAF KYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGD（配列番号39）

【０３４６】

E.他のCas9バリアント

不活性型Cas9及びCas9ニッカーゼバリアントの他に、本明細書において用いられるCas9タンパク質は、本明細書に開示のか又は当該技術分野において公知のいずれかの野生型Cas9又は変異体Cas9(例として、不活性型Cas9又はCas9ニッカーゼ)、又はフラグメントCas9、又は循環置換体Cas9、又はCas9の他のバリアントを包含するいずれかの参照Cas9タンパク質と少なくとも約70％同一、少なくとも約80％同一、少なくとも約90％同一、少なくとも約95％同一、少なくとも約96％同一、少なくとも約97％同一、少なくとも約98％同一、少なくとも約99％同一、少なくとも約99.5％同一、又は少なくとも約99.9％同一である他の「Cas9バリアント」をもまた包含してもよい。いくつかの態様では、Cas9バリアントは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、21、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、又はより多くのアミノ酸変化を、参照Cas9と比較して有してもよい。いくつかの態様では、Cas9バリアントは参照Cas9のフラグメント(例として、gRNA結合ドメイン又はDNA切断ドメイン)を含み、その結果、フラグメントは、野生型Cas9の対応するフラグメントと少なくとも約70％同一、少なくとも約80％同一、少なくとも約90％同一、少なくとも約95％同一、少なくとも約96％同一、少なくとも約97％同一、少なくとも約98％同一、少なくとも約99％同一、少なくとも約99.5％同一、又は少なくとも約99.9％同一である。いくつかの態様では、フラグメントは、対応する野生型Cas9(例として配列番号2)のアミノ酸長さの少なくとも30％、少なくとも35％、少なくとも40％、少なくとも45％、少なくとも50％、少なくとも55％、少なくとも60％、少なくとも65％、少なくとも70％、少なくとも75％、少なくとも80％、少なくとも85％、少なくとも90％、少なくとも95％同一、少なくとも96％、少なくとも97％、少なくとも98％、少なくとも99％、又は少なくとも99.5％である。

【０３４７】

いくつかの態様では、本開示は、本明細書に開示のいずれかのCas9タンパク質のフラグメントであるそれらの機能性を保持するCas9フラグメントをもまた利用してもよい。いくつかの態様では、Cas9フラグメントは長さが少なくとも100アミノ酸である。いくつかの態様では、フラグメントは長さが少なくとも100、150、200、250、300、35

0、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1000、1050、1100、1150、1200、1250、又は少なくとも1300アミノ酸である。

【０３４８】

種々の態様において、本明細書に開示の方法及び組成物で利用されるプライム編集因子は、次の通り記載されるCas9バリアントの1つ、又はいずれかの参照Cas9バリアントと少なくとも約70％同一、少なくとも約80％同一、少なくとも約90％同一、少なくとも約95％同一、少なくとも約96％同一、少なくとも約97％同一、少なくとも約98％同一、少なくとも約99％同一、少なくとも約99.5％同一、若しくは少なくとも約99.9％同一であるそのCas9バリアントを含んでもよい。

【０３４９】

F.小さいサイズのCas9バリアント

いくつかの態様では、本明細書において企図される方法及び組成物で利用されるプライム編集因子は、標準的なSpCas9配列よりも小さい分子量であるCas9タンパク質を包含し得る。いくつかの態様では、より小さいサイズのCas9バリアントは、例として発現ベクター、ナノ粒子、又は送達の他の手段による細胞への送達を容易化してもよい。ある態様において、より小さいサイズのCas9バリアントは、クラス2 CRISPR-CasシステムのII型酵素として類別される酵素を包含し得る。いくつかの態様では、より小さいサイズのCas9バリアントは、クラス2 CRISPR-CasシステムのV型酵素として類別される酵素を包含し得る。他の態様において、より小さいサイズのCas9バリアントは、クラス2 CRISPR-CasシステムのVI型酵素として類別される酵素を包含し得る。

【０３５０】

標準的なSpCas9タンパク質は、1368アミノ酸長であり、158キロダルトンの予測分子量を有する。本明細書で使用される「小型Cas9変異体」という用語は、少なくとも1300アミノ酸未満、又は少なくとも1290アミノ酸未満、又は1280アミノ酸未満、又は1270アミノ酸未満、又は1260アミノ酸未満、又は1250アミノ酸未満、又は1240アミノ酸未満、又は1230アミノ酸未満、又は1220アミノ酸未満、又は1210アミノ酸未満、又は1200アミノ酸未満、又は1190アミノ酸未満、又は1180アミノ酸未満、又は1170アミノ酸未満、又は1160アミノ酸未満、又は1150アミノ酸未満、又は1140アミノ酸未満、又は1130アミノ酸未満、又は1120アミノ酸未満、又は1110アミノ酸未満、又は1100アミノ酸未満、又は1050アミノ酸未満、又は1000アミノ酸未満、又は950アミノ酸未満、又は900アミノ酸未満、又は850アミノ酸未満、又は800アミノ酸未満、又は750アミノ酸未満、又は700アミノ酸未満、又は650アミノ酸未満、又は600アミノ酸未満、又は550アミノ酸未満、又は500アミノ酸未満であるが、少なくとも400アミノ酸超であり、Cas9タンパク質の必要な機能を保持する、天然に存在する、操作された、又はその他の任意のCas9変異体を指す。Cas9変異体は、クラス2 CRISPR-Cas系のII型、V型又はVI型酵素として分類されるものを包含し得る。

【０３５１】

様々な態様において、本明細書に開示される方法及び組成物で利用されるプライム編集因子は、以下のように記載される小型Cas9バリアント、又は任意の参照小型Cas9タンパク質と少なくとも約70％同一、少なくとも約80％同一、少なくとも約90％同一、少なくとも約95％同一、少なくとも約96％同一、少なくとも約97％同一、少なくとも約98％同一、少なくとも約99％同一、少なくとも約99.5％同一、又は少なくとも約99.9％同一であるそのCas9バリアントの1つを含んでもよい。

【表１４－１】

説明	配列	配列番号
SaCas9 *Staphylococcus aureus* 1053 AA 123 kDa	MGKRNYILGLDIGITSVGYGIIDYETRDVIDAGVRLFKEANVENNEGRRSKRGARR LKRRRRHRIQRVKKLLFDYNLLTDHSELSGINPYEARVKGLSQKLSEEEFSAALLH LAKRRGVHNVNEVEEDTGNELSTKEQISRNSKALEEKYVAELQLERLKKDGEVRG SINRFKTSDYVKEAKQLLKVQKAYHQLDQSFIDTYIDLLETRRTYYEGPGEGSPFG WKDIKEWYEMLMGHCTYFPEELRSVKYAYNADLYNALNDLNNLVITRDENEKLE YYEKFQIIENVFKQKKKPTLKQIAKEILVNEEDIKGYRVTSTGKPEFTNLKVYHDIK DITARKEIIENAELLDQIAKILTIYQSSEDIQEELTNLNSELTQEEIEQISNLKGYTGTH NLSLKAINLILDELWHTNDNQIAIFNRLKLVPKKVDLSQQKEIPTTLVDDFILSPVVK RSFIQSIKVINAIIKKYGLPNDIIIELAREKNSKDAQKMINEMQKRNRQTNERIEEIIRT TGKENAKYLIEKIKLHDMQEGKCLYSLEAIPLEDLLNNPFNYEVDHIIPRSVSFDNS FNNKVLVKQEENSKKGNRTPFQYLSSSDSKISYETFKKHILNLAKGKGRISKTKKE YLLEERDINRFSVQKDFINRNLVDTRYATRGLMNLLRSYFRVNNLDVKVKSINGGF TSFLRRKWKFKKERNKGYKHHAEDALIIANADFIFKEWKKLDKAKKVMENQMFE EKQAESMPEIETEQEYKEIFITPHQIKHIKDFKDYKYSHRVDKKPNRKLINDTLYST RKDDKGNTLIVNNLNGLYDKDNDKLKKLINKSPEKLLMYHHDPQTYQKLKLIME QYGDEKNPLYKYYEETGNYLTKYSKKDNGPVIKKIKYYGNKLNAHLDITDDYPNS RNKVVKLSLKPYRFDVYLDNGVYKFVTVKNLDVIKKENYYEVNSKCYEEAKKLK KISNQAEFIASFYKNDLIKINGELYRVIGVNNDLLNRIEVNMIDITYREYLENMNDK RPPHIIKTIASKTQSIKKYSTDILGNLYEVKSKKHPQIIKK	10
NmeCas9 *N. meningitidis* 1083 AA 124.5 kDa	MAAFKPNSINYILGLDIGIASVGWAMVEIDEEENPIRLIDLGVRVFERAEVPKTGDS LAMARRLARSVRRLTRRRAHRLLRTRRLLKREGVLQAANFDENGLIKSLPNTPWQ LRAAALDRKLTPLEWSAVLLHLIKHRGYLSQRKNEGETADKELGALLKGVAGNA HALQTGDFRTPAELALNKFEKESGHIRNQRSDYSHTFSRKDLQAELILLFEKQKEFG NPHVSGGLKEGIETLLMTQRPALSGDAVQKMLGHCTFEPAEPKAAKNTYTAERFI WLTKLNNLRILEQGSERPLTDTERATLMDEPYRKSKLTYAQARKLLGLEDTAFFK GLRYGKDNAEASTLMEMKAYHAISRALEKEGLKDKKSPLNLSPELQDEIGTAFSLF	40

【表１４－２】

説明	配列	配列番号
	KTDEDITGRLKDRIQPEILEALLKHISFDKFVQISLKALRRIVPLMEQGKRYDEACAE IYGDHYGKKNTEEKIYLPPIPADEIRNPVVLRALSQARKVINGVVRRYGSPARIHIET ARELGKSFKDRKEIEKRQEENRKDREKAAAKFREYFPNFVGEPKSKDILKLRLYEQ QHGKCLYSGKEINLGRLNEKGYVEIDAALPFSRTWDDSFNNKVLVLGSENQNKGN QTPYEYFNGKDNSRERWQEFKARVETSRFPRSKKQRILLQKFDEDGFKERNLNDTR YVNRFLCQFVADRMRLTGKGKKRVFASNGQITNLLRGFWGLRKVRAENDRHHAL DAVVVACSTVAMQQKITRFVRYKEMNAFDGKTIDKETGEVLHQKTHFPQPWEFF AQEVMIRVFGKPDGKPEFEEADTLEKLRTLLAEKLSSRPEAVHEYVTPLFVSRAPN RKMSGQGHMETVKSAKRLDEGVSVLRVPLTQLKLKDLEKMVNREREPKLYEALK ARLEAHKDDPAKAFAEPFYKYDKAGNRTQQVKAVRVEQVQKTGVWVRNHNGIA DNATMVRVDVFEKGDKYYLVPIYSWQVAKGILPDRAVVQGKDEEDWQLIDDSFN FKFSLHPNDLVEVITKKARMFGYFASCHRGTGNINIRIHDLDHKIGKNGILEGIGVK TALSFQKYQIDELGKEIRPCRLKKRPPVR	
CjCas9 *C. jejuni* 984 AA 114.9 kDa	MARILAFDIGISSIGWAFSENDELKDCGVRIFTKVENPKTGESLALPRRLARSARKR LARRKARLNHLKHLIANEFKLNYEDYQSFDESLAKAYKGSLISPYELRFRALNELL SKQDFARVILHIAKRRGYDDIKNSDDKEKGAILKAIKQNEEKLANYQSVGEYLYKE YFQKFKENSKEFTNVRNKKESYERCIAQSFLKDELKLIFKKQREFGFSFSKKFEEEV LSVAFYKRALKDFSHLVGNCSFFTDEKRAPKNSPLAFMFVALTRIINLLNNLKNTE GILYTKDDLNALLNEVLKNGTLTYKQTKKLLGLSDDYEFKGEKGTYFIEFKKYKEF IKALGEHNLSQDDLNEIAKDITLIKDEIKLKKALAKYDLNQNQIDSLSKLEFKDHLN ISFKALKLVTPLMLEGKKYDEACNELNLKVAINEDKKDFLPAFNETYYKDEVTNP VVLRAIKEYRKVLNALLKKYGKVHKINIELAREVGKNHSQRAKIEKEQNENYKAK KDAELECEKLGLKINSKNILKLRLFKEQKEFCAYSGEKIKISDLQDEKMLEIDHIYP YSRSFDDSYMNKVLVFTKQNQEKLNQTPFEAFGNDSAKWQKIEVLAKNLPTKKQ KRILDKNYKDKEQKNFKDRNLNDTRYIARLVLNYTKDYLDFLPLSDDENTKLNDT QKGSKVHVEAKSGMLTSALRHTWGFSAKDRNNHLHHAIDAVIIAYANNSIVKAFS DFKKEQESNSAELYAKKISELDYKNKRKFFEPFSGFRQKVLDKIDEIFVSKPERKKP SGALHEETFRKEEEFYQSYGGKEGVLKALELGKIRKVNGKIVKNGDMFRVDIFKH KKTNKFYAVPIYTMDFALKVLPNKAVARSKKGEIKDWILMDENYEFCFSLYKDSLI LIQTKDMQEPEFVYYNAFTSSTVSLIVSKHDNKFETLSKNQKILFKNANEKEVIAKS IGIQNLKVFEKYIVSALGEVTKAEFRQREDFKK	41
GeoCas9 *G. stearothermophilus* 1087 AA 127 kDa	MRYKIGLDIGITSVGWAVMNLDIPRIEDLGVRIFDRAENPQTGESLALPRRLARSAR RRLRRRKHRLERIRRLVIREGILTKEELDKLFEEKHEIDVWQLRVEALDRKLNNDE LARVLLHLAKRRGFKSNRKSERSNKENSTMLKHIEENRAILSSYRTVGEMIVKDPK FALHKRNKGENYTNTIARDDLEREIRLIFSKQREFGNMSCTEEFENEYITIWASQRP VASKDDIEKKVGFCTFEPKEKRAPKATYTFQSFIAWEHINKLRLISPSGARGLTDEE RRLLYEQAFQKNKITYHDIRTLLHLPDDTYFKGIVYDRGESRKQNENIRFLELDAY HQIRKAVDKVYGKGKSSSFLPIDFDTFGYALTLFKDDADIHSYLRNEYEQNGKRMP NLANKVYDNELIEELLNLSFTKFGHLSLKALRSILPYMEQGEVYSSACERAGYTFT GPKKKQKTMLLPNIPPIANPVVMRALTQARKVVNAIIKKYGSPVSIHIELARDLSQT FDERRKTKKEQDENRKKNETAIRQLMEYGLTLNPTGHDIVKFKLWSEQNGRCAYS LQPIEIERLLEPGYVEVDHVIPYSRSLDDSYTNKVLVLTRENREKGNRIPAEYLGVG TERWQQFETFVLTNKQFSKKKRDRLLRLHYDENEETEFKNRNLNDTRYISRFFANF IREHLKFAESDDKQKVYTVNGRVTAHLRSRWEFNKNREESDLHHAVDAVIVACTT PSDIAKVTAFYQRREQNKELAKKTEPHFPQPWPHFADELRARLSKHPKESIKALNL GNYDDQKLESLQPVFVSRMPKRSVTGAAHQETLRRYVGIDERSGKIQTVVKTKLS EIKLDASGHFPMYGKESDPRTYEAIRQRLLEHNNDPKKAFQEPLYKPKKNGEPGPV IRTVKIIDTKNQVIPLNDGKTVAYNSNIVRVDVFEKDGKYYCVPVYTMDIMKGILP NKAIEPNKPYSEWKEMTEDYTFRFSLYPNDLIRIELPREKTVKTAAGEEINVKDVFV YYKTIDSANGGLELISHDHRFSLRGVGSRTLKRFEKYQVDVLGNIYKVRGEKRVGL ASSAHSKPGKTIRPLQSTRD	42
LbaCas12a	MSKLEKFTNCYSLSKTLRFKAIPVGKTQENIDNKRLLVEDEKRAEDYKGVKKLLD RYYLSFINDVLHSIKLKNLNNYISLFRKKTRTEKENKELENLEINLRKEIAKAFKGN	43

【表１４－３】

説明	配列	配列番号
L. bacterium 1228 AA 143.9 kDa	EGYKSLFKKDIIETILPEFLDDKDEIALVNSFNGFTTAFTGFFDNRENMFSEEAKSTSI AFRCINENLTRYISNMDIFEKVDAIFDKHEVQEIKEKILNSDYDVEDFFEGEFFNFVL TQEGIDVYNAIIGGFVTESGEKIKGLNEYINLYNQKTKQKLPKFKPLYKQVLSDRES LSFYGEGYTSDEEVLEVFRNTLNKNSEIFSSIKKLEKLFKNFDEYSSAGIFVKNGPAI STISKDIFGEWNVIRDKWNAEYDDIHLKKKAVVTEKYEDDRRKSFKKIGSFSLEQL QEYADADLSVVEKLKEIIIQKVDEIYKVYGSSEKLFDADFVLEKSLKKNDAVVAIM KDLLDSVKSFENYIKAFFGEGKETNRDESFYGDFVLAYDILLKVDHIYDAIRNYVT QKPYSKDKFKLYFQNPQFMGGWDKDKETDYRATILRYGSKYYLAIMDKKYAKCL QKIDKDDVNGNYEKINYKLLPGPNKMLPKVFFSKKWMAYYNPSEDIQKIYKNGTF KKGDMFNLNDCHKLIDFFKDSISRYPKWSNAYDFNFSETEKYKDIAGFYREVEEQ GYKVSFESASKKEVDKLVEEGKLYMFQIYNKDFSDKSHGTPNLHTMYFKLLFDEN NHGQIRLSGGAELFMRRASLKKEELVVHPANSPIANKNPDNPKKTTTLSYDVYKD KRFSEDQYELHIPIAINKCPKNIFKINTEVRVLLKHDDNPYVIGIDRGERNLLYIVVV DGKGNIVEQYSLNEIINNFNGIRIKTDYHSLLDKKEKERFEARQNWTSIENIKELKA GYISQVVHKICELVEKYDAVIALEDLNSGFKNSRVKVEKQVYQKFEKMLIDKLNY MVDKKSNPCATGGALKGYQITNKFESFKSMSTQNGFIFYIPAWLTSKIDPSTGFVN LLKTKYTSIADSKKFISSFDRIMYVPEEDLFEFALDYKNFSRTDADYIKKWKLYSYG NRIRIFRNPKKNNVFDWEEVCLTSAYKELFNKYGINYQQGDIRALLCEQSDKAFYS SFMALMSLMLQMRNSITGRTDVDFLISPVKNSDGIFYDSRNYEAQENAILPKNADA NGAYNIARKVLWAIGQFKKAEDEKLDKVKIAISNKEWLEYAQTSVKH	
BhCas12b *B. hisashii* 1108 AA 130.4 kDa	MATRSFILKIEPNEEVKKGLWKTHEVLNHGIAYYMNILKLIRQEAIYEHHEQDPKN PKKVSKAEIQAELWDFVLKMQKCNSFTHEVDKDEVFNILRELYEELVPSSVEKKG EANQLSNKFLYPLVDPNSQSGKGTASSGRKPRWYNLKIAGDPSWEEEKKKWEED KKKDPLAKILGKLAEYGLIPLFIPYTDSNEPIVKEIKWMEKSRNQSVRRLDKDMFIQ ALERFLSWESWNLKVKEEYEKVEKEYKTLEERIKEDIQALKALEQYEKERQEQLL RDTLNTNEYRLSKRGLRGWREIIQKWLKMDENEPSEKYLEVFKDYQRKHPREAG DYSVYEFLSKKENHFIWRNHPEYPYLYATFCEIDKKKKDAKQQATFTLADPINHPL WVRFEERSGSNLNKYRILTEQLHTEKLKKKLTVQLDRLIYPTESGGWEEKGKVDIV LLPSRQFYNQIFLDIEEKGKHAFTYKDESIKFPLKGTLGGARVQFDRDHLRRYPHK VESGNVGRIYFNMTVNIEPTESPVSKSLKIHRDDFPKVVNFKPKELTEWIKDSKGK KLKSGIESLEIGLRVMSIDLGQRQAAAASIFEVVDQKPDIEGKLFFPIKGTELYAVHR ASFNIKLPGETLVKSREVLRKAREDNLKLMNQKLNFLRNVLHFQQFEDITEREKRV TKWISRQENSDVPLVYQDELIQIRELMYKPYKDWVAFLKQLHKRLEVEIGKEVKH WRKSLSDGRKGLYGISLKNIDEIDRTRKFLLRWSLRPTEPGEVRRLEPGQRFAIDQL NHLNALKEDRLKKMANTIIMHALGYCYDVRKKKWQAKNPACQIILFEDLSNYNP YEERSRFENSKLMKWSRREIPRQVALQGEIYGLQVGEVGAQFSSRFHAKTGSPGIR CSVVTKEKLQDNRFFKNLQREGRLTLDKIAVLKEGDLYPDKGGEKFISLSKDRKCV TTHADINAAQNLQKRFWTRTHGFYKVYCKAYQVDGQTVYIPESKDQKQKIIEEFG EGYFILKDGVYEWVNAGKLKIKKGSSKQSSSELVDSDILKDSFDLASELKGEKLML YRDPSGNVFPSDKWMAAGVFFGKLERILISKLTNQYSISTIEDDSSKQSM	44

【０３５２】

G.Cas9等価物

いくつかの態様において、本明細書中に記載される方法及び組成物において利用されるプライム編集因子は、任意のCas9同等物を包含し得る。本明細書において用いられる用語「Cas9等価物」は、幅広い用語であり、これは、そのアミノ酸一次配列及び/又はその三次元構造が異なってもよく及び/又は進化的立場からは無関係であってもよいにもかかわらず、プライム編集因子においてCas9と同じ機能を供するいずれかのnapDNAbpタンパク質を包摂する。それゆえに、Cas9等価物は進化的に関係する本明細書に記載又は受け入れられるいずれかのCas9オルソログ、ホモログ、変異体、又はバリアントを包含するが、Cas9等価物は、Cas9と同じか又は類似の機能を有するように収斂進化プロセスによって進化してもよいが、アミノ酸配列及び/又は三次元構造についていずれかの類似性を必ずしも有さないタンパク質をもまた受け入れる。Cas9等価物が収斂進化によって発生したタンパク質に基づいてもよいにもかかわらず、ここで記載される方法及び組成物で利用されるプライム編集因子は、Cas9と同じか又は類似の機能を提供するであろういずれかのCas9等価物を受け入れる。例えば、Cas9がCRISPR-CasシステムのII型

酵素を指す場合には、Cas9等価物はCRISPR-CasシステムのV型又はVI型酵素を指し得る。

【０３５３】

例えば、Cas12e(CasX)は、報告によるとCas9と同じ機能を有するが、収斂進化によって進化したCas9等価物である。したがって、Liu et al.,「CasX enzymes comprises a distinct family of RNA-guided genome editors,」Nature,2019,Vol.566:218-223に記載されているCas12e(CasX)タンパク質は、本明細書に記載の方法及び組成物で利用されるプライム編集因子と共に使用されることが企図されている。加えて、Cas12e(CasX)のいずれかのバリアント又は修飾が想像され、本開示の範囲内である。

【０３５４】

Cas9は広い種々の種において進化した細菌酵素である。しかしながら、本明細書において企図されるCas9等価物は古細菌からもまた得られてもよい。これらは細菌とは異なる単細胞原核微生物のドメイン及び界を構成する。

いくつかの態様では、Cas9等価物はCas12e(CasX)又はCas12d(CasY)を指してもよい。これらは例えばBurstein et al.,「New CRISPR-Cas systems from uncultivated microbes.」Cell Res.2017 Feb 21.doi:10.1038/cr.2017.21に記載されている。これの内容全体は参照によってここに組み込まれる。ゲノム分解能メタゲノミクスを用いて、生命の古細菌ドメインにおける最初に報告されたCas9を包含するいくつものCRISPR-Casシステムが同定された。この分岐したCas9タンパク質は、わずかにしか研究されていないナノ古細菌から活性なCRISPR-Casシステムの一部として見出された。細菌では、2つの先には未知のシステムCRISPR-Cas12e及びCRISPR-Cas12dが発見された。これらはこれまでに発見された最もコンパクトなシステムのうちである。いくつかの態様では、Cas9はCas12e又はCas12eのバリアントを指す。いくつかの態様では、Cas9はCas12d又はCas12dのバリアントを指す。他のRNAによってガイドされるDNA結合タンパク質が核酸プログラム可能DNA結合タンパク質(napDNAbp)として用いられてもよく、本開示の範囲内であるということは了解されるはずである。Liu et al.,「CasX enzymes comprises a distinct family of RNA-guided genome editors,」Nature,2019,Vol.566:218-223をもまた参照。これらのCas9等価物のいずれかが企図される。

【０３５５】

いくつかの態様では、Cas9等価物は、天然に存在するCas12e(CasX)又はCas12d(CasY)タンパク質と少なくとも85％、少なくとも90％、少なくとも91％、少なくとも92％、少なくとも93％、少なくとも94％、少なくとも95％、少なくとも96％、少なくとも97％、少なくとも98％、少なくとも99％、又は少なくとも99.5％同一であるアミノ酸配列を含む。いくつかの態様では、napDNAbpは天然に存在するCas12e(CasX)又はCas12d(CasY)タンパク質である。いくつかの態様では、napDNAbpは、本明細書において提供される野生型Cas部分又はいずれかのCas部分と少なくとも85％、少なくとも90％、少なくとも91％、少なくとも92％、少なくとも93％、少なくとも94％、少なくとも95％、少なくとも96％、少なくとも97％、少なくとも98％、少なくとも99％、又は少なくとも99.5％同一であるアミノ酸配列を含む。

【０３５６】

種々の態様において、核酸プログラム可能DNA結合タンパク質は、限定なしに、Cas9(例として、dCas9及びnCas9)、Cas12e(CasX)、Cas12d(CasY)、Cas12a(Cpf1)、Cas12b1(C2c1)、Cas13a(C2c2)、Cas12c(C2c3)、アルゴノート、及びCas12b1を包含する。Cas9とは異なるPAM特異性を有する核酸プログラム可能DNA結合タンパク質の1つの例は、Prevotella及びFrancisellaからのクラスター化規則的間隔短回文反復1である(すなわちCas12a(Cpf1))。Cas9と類似に、Cas12a(Cpf1)もまたクラス2 CRISPRエフェクターであるが、それはII型サブグループよりもむしろ酵素のV型サブグループである。Cas12a(Cpf1)はCas9とは別物の特色を有するロバストなDNA干渉を媒介するということが示されている。Cas12a(Cpf1)は、tracrRNAを欠く単一のR

NAによってガイドされるエンドヌクレアーゼであり、それは、Tリッチなプロトスペーサ隣接モチーフ(TTN、TTTN、又はYTN)を利用する。その上、Cpf1は互い違いのDNA二本鎖切断によってDNAを切断する。16のCpf1ファミリータンパク質のうち、Acidaminococcus及びLachnospiraceaeからの2つの酵素はヒト細胞における効率的なゲノム編集活性を有することが示される。Cpf1タンパク質は当技術分野で知られており、以前に、例えばYamano et al.,「Crystal structure of Cpf1 in complex with guide RNA and target DNA.」Cell(165)2016,p.949-962に記載されており、その全内容が参照により本明細書に組み込まれる。

【０３５７】

なお他の態様において、Casタンパク質はいずれかのCRISPR関連タンパク質を包含してもよく、Cas12a、Cas12b1、Cas1、Cas1B、Cas2、Cas3、Cas4、Cas5、Cas6、Cas7、Cas8、Cas9(Csn1及びCsx12としてもまた公知)、Cas10、Csy1、Csy2、Csy3、Cse1、Cse2、Csc1、Csc2、Csa5、Csn2、Csm2、Csm3、Csm4、Csm5、Csm6、Cmr1、Cmr3、Cmr4、Cmr5、Cmr6、Csb1、Csb2、Csb3、Csx17、Csx14、Csx10、Csx16、CsaX、Csx3、Csx1、Csx15、Csf1、Csf2、Csf3、Csf4、それらのホモログ、又はそれらの修飾されたバージョンを包含するが、これらに限定されず、好ましくはニッカーゼ変異を含む(例として、配列番号2の野生型Cas9ポリペプチドのD10A変異に対応する変異)。

【０３５８】

種々の他の態様において、napDNAbpは次のタンパク質のいずれかであり得る:Cas9、Cas12a(Cpf1)、Cas12e(CasX)、Cas12d(CasY)、Cas12b1(C2c1)、Cas13a(C2c2)、Cas12c(C2c3)、GeoCas9、CjCas9、Cas12g、Cas12h、Cas12i、Cas13b、Cas13c、Cas13d、Cas14、Csn2、xCas9、SpCas9-NG、循環置換Cas9、若しくはアルゴノート(Ago)ドメイン、又はそのバリアント。

【０３５９】

例示のCas9等価物タンパク質配列は次を包含し得る:

【表１５－１】

説明	配列
AsCas12a（以前はCpf1として知られていた）*Acidaminococcus sp. (strain BV3L6)*UniProtKB U2UMQ6	MTQFEGFTNLYQVSKTLRFELIPQGKTLKHIQEQGFIEEDKARNDHYKELKPIIDRIYKTYAD QCLQLVQLDWENLSAAIDSYRKEKTEETRNALIEEQATYRNAIHDYFIGRTDNLTDAINKRH AEIYKGLFKAELFNGKVLKQLGTVTTTEHENALLRSFDKFTTYFSGFYENRKNVFSAEDIST AIPHRIVQDNFPKFKENCHIFTRLITAVPSLREHFENVKKAIGIFVSTSIEEVFSFPFYNQLLTQ TQIDLYNQLLGGISREAGTEKIKGLNEVLNLAIQKNDETAHIIASLPHRFIPLFKQILSDRNTLS FILEEFKSDEEVIQSFCKYKTLLRNENVLETAEALFNELNSIDLTHIFISHKKLETISSALCDH WDTLRNALYERRISELTGKITKSAKEKVQRSLKHEDINLQEIISAAGKELSEAFKQKTSEILS HAHAALDQPLPTTLKKQEEKEILKSQLDSLLGLYHLLDWFAVDESNEVDPEFSARLTGIKLE MEPSLSFYNKARNYATKKPYSVEKFKLNFQMPTLASGWDVNKEKNNGAILFVKNGLYYL GIMPKQKGRYKALSFEPTEKTSEGFDKMYYDYFPDAAKMIPKCSTQLKAVTAHFQTHTTPI LLSNNFIEPLEITKEIYDLNNPEKEPKKFQTAYAKKTGDQKGYREALCKWIDFTRDFLSKYT KTTSIDLSSLRPSSQYKDLGEYYAELNPLLYHISFQRIAEKEIMDAVETGKLYLFQIYNKDFA KGHHGKPNLHTLYWTGLFSPENLAKTSIKLNGQAELFYRPKSRMKRMAHRLGEKMLNKK LKDQKTPIPDTLYQELYDYVNHRLSHDLSDEARALLPNVITKEVSHEIIKDRRFTSDKFFFHV PITLNYQAANSPSKFNQRVNAYLKEHPETPIIGIDRGERNLIYITVIDSTGKILEQRSLNTIQQF DYQKKLDNREKERVAARQAWSVVGTIKDLKQGYLSQVIHEIVDLMIHYQAVVVLENLNFG FKSKRTGIAEKAVYQQFEKMLIDKLNCLVLKDYPAEKVGGVLNPYQLTDQFTSFAKMGTQ SGFLFYVPAPYTSKIDPLTGFVDPFVWKTIKNHESRKHFLEGFDFLHYDVKTGDFILHFKMN RNLSFQRGLPGFMPAWDIVFEKNETQFDAKGTPFIAGKRIVPVIENHRFTGRYRDLYPANEL IALLEEKGIVFRDGSNILPKLLENDDSHAIDTMVALIRSVLQMRNSNAATGEDYINSPVRDL NGVCFDSRFQNPEWPMDADANGAYHIALKGQLLLNHLKESKDLKLQNGISNQDWLAYIQE LRN(配列番号45)
AsCas12aニッカーゼ（例として、R1226A）	MTQFEGFTNLYQVSKTLRFELIPQGKTLKHIQEQGFIEEDKARNDHYKELKPIIDRIYKTYAD QCLQLVQLDWENLSAAIDSYRKEKTEETRNALIEEQATYRNAIHDYFIGRTDNLTDAINKRH AEIYKGLFKAELFNGKVLKQLGTVTTTEHENALLRSFDKFTTYFSGFYENRKNVFSAEDIST AIPHRIVQDNFPKFKENCHIFTRLITAVPSLREHFENVKKAIGIFVSTSIEEVFSFPFYNQLLTQ TQIDLYNQLLGGISREAGTEKIKGLNEVLNLAIQKNDETAHIIASLPHRFIPLFKQILSDRNTLS FILEEFKSDEEVIQSFCKYKTLLRNENVLETAEALFNELNSIDLTHIFISHKKLETISSALCDH WDTLRNALYERRISELTGKITKSAKEKVQRSLKHEDINLQEIISAAGKELSEAFKQKTSEILS HAHAALDQPLPTTLKKQEEKEILKSQLDSLLGLYHLLDWFAVDESNEVDPEFSARLTGIKLE MEPSLSFYNKARNYATKKPYSVEKFKLNFQMPTLASGWDVNKEKNNGAILFVKNGLYYL GIMPKQKGRYKALSFEPTEKTSEGFDKMYYDYFPDAAKMIPKCSTQLKAVTAHFQTHTTPI LLSNNFIEPLEITKEIYDLNNPEKEPKKFQTAYAKKTGDQKGYREALCKWIDFTRDFLSKYT KTTSIDLSSLRPSSQYKDLGEYYAELNPLLYHISFQRIAEKEIMDAVETGKLYLFQIYNKDFA KGHHGKPNLHTLYWTGLFSPENLAKTSIKLNGQAELFYRPKSRMKRMAHRLGEKMLNKK LKDQKTPIPDTLYQELYDYVNHRLSHDLSDEARALLPNVITKEVSHEIIKDRRFTSDKFFFHV PITLNYQAANSPSKFNQRVNAYLKEHPETPIIGIDRGERNLIYITVIDSTGKILEQRSLNTIQQF DYQKKLDNREKERVAARQAWSVVGTIKDLKQGYLSQVIHEIVDLMIHYQAVVVLENLNFG FKSKRTGIAEKAVYQQFEKMLIDKLNCLVLKDYPAEKVGGVLNPYQLTDQFTSFAKMGTQ

【表１５－２】

	SGFLFYVPAPYTSKIDPLTGFVDPFVWKTIKNHESRKHFLEGFDFLHYDVKTGDFILHFKMN RNLSFQRGLPGFMPAWDIVFEKNETQFDAKGTPFIAGKRIVPVIENHRFTGRYRDLYPANEL IALLEEKGIVFRDGSNILPKLLENDDSHAIDTMVALIRSVLQMANSNAATGEDYINSPVRDL NGVCFDSRFQNPEWPMDADANGAYHIALKGQLLLNHLKESKDLKLQNGISNQDWLAYIQE LRN（配列番号46）
LbCas12a（以前はCpf1として知られていた）*Lachnospiraceae bacterium GAM79* Ref Seq. WP_119623382.1	MNYKTGLEDFIGKESLSKTLRNALIPTESTKIHMEEMGVIRDDELRAEKQQELKEIMDDYYR TFIEEKLGQIQGIQWNSLFQKMEETMEDISVRKDLDKIQNEKRKEICCYFTSDKRFKDLFNA KLITDILPNFIKDNKEYTEEEKAEKEQTRVLFQRFATAFTNYFNQRRNNFSEDNISTAISFRIV NENSEIHLQNMRAFQRIEQQYPEEVCGMEEEYKDMLQEWQMKHIYSVDFYDRELTQPGIE YYNGICGKINEHMNQFCQKNRINKNDFRMKKLHKQILCKKSSYYEIPFRFESDQEVYDALN EFIKTMKKKEIIRRCVHLGQECDDYDLGKIYISSNKYEQISNALYGSWDTIRKCIKEEYMDA LPGKGEKKEEKAEAAAKKEEYRSIADIDKIISLYGSEMDRTISAKKCITEICDMAGQISIDPLV CNSDIKLLQNKEKTTEIKTILDSFLHVYQWGQTFIVSDIIEKDSYFYSELEDVLEDFEGITTLY NHVRSYVTQKPYSTVKFKLHFGSPTLANGWSQSKEYDNNAILLMRDQKFYLGIFNVRNKP DKQIIKGHEKEEKGDYKKMIYNLLPGPSKMLPKVFITSRSGQETYKPSKHILDGYNEKRHIK SSPKFDLGYCWDLIDYYKECIHKHPDWKNYDFHFSDTKDYEDISGFYREVEMQGYQIKWT YISADEIQKLDEKGQIFLFQIYNKDFSVHSTGKDNLHTMYLKNLFSEENLKDIVLKLNGEAE LFFRKASIKTPIVHKKGSVLVNRSYTQTVGNKEIRVSIPEEYYTEIYNYLNHIGKGKLSSEAQ RYLDEGKIKSFTATKDIVKNYRYCCDHYFLHLPITINFKAKSDVAVNERTLAYIAKKEDIHII GIDRGERNLLYISVVDVHGNIREQRSFNIVNGYDYQQKLKDREKSRDAARKNWEEIEKIKE LKEGYLSMVIHYIAQLVVKYNAVVAMEDLNYGFKTGRFKVERQVYQKFETMLIEKLHYLV FKDREVCEEGGVLRGYQLTYIPESLKKVGKQCGFIFYVPAGYTSKIDPTTGFVNLFSFKNLT NRESRQDFVGKFDEIRYDRDKKMFEFSFDYNNYIKKGTILASTKWKVYTNGTRLKRIVVNG KYTSQSMEVELTDAMEKMLQRAGIEYHDGKDLKGQIVEKGIEAEIIDIFRLTVQMRNSRSES EDREYDRLISPVLNDKGEFFDTATADKTLPQDADANGAYCIALKGLYEVKQIKENWKENE QFPRNKLVQDNKTWFDFMQKKRYL（配列番号47）
PcCas12a – Cpf1*Prevotella copri* Ref Seq. WP_119227726.1で以前は知られていた	MAKNFEDFKRLYSLSKTLRFEAKPIGATLDNIVKSGLLDEDEHRAASYVKVKKLIDEYHKV FIDRVLDDGCLPLENKGNNNSLAEYYESYVSRAQDEDAKKKFKEIQQNLRSVIAKKLTEDK AYANLFGNKLIESYKDKEDKKKIIDSDLIQFINTAESTQLDSMSQDEAKELVKEFWGFVTYF YGFFDNRKNMYTAEEKSTGIAYRLVNENLPKFIDNIEAFNRAITRPEIQENMGVLYSDFSEY LNVESIQEMFQLDYYNMLLTQKQIDVYNAIIGGKTDDEHDVKIKGINEYINLYNQQHKDDK LPKLKALFKQILSDRNAISWLPEEFNSDQEVLNAIKDCYERLAENVLGDKVLKSLLGSLADY SLDGIFIRNDLQLTDISQKMFGNWGVIQNAIMQNIKRVAPARKHKESEEDYEKRIAGIFKKA DSFSISYINDCLNEADPNNAYFVENYFATFGAVNTPTMQRENLFALVQNAYTEVAALLHSD YPTVKHLAQDKANVSKIKALLDAIKSLQHFVKPLLGKGDESDKDERFYGELASLWAELDT VTPLYNMIRNYMTRKPYSQKKIKLNFENPQLLGGWDANKEKDYATIILRRNGLYYLAIMD KDSRKLLGKAMPSDGECYEKMVYKFFKDVTTMIPKCSTQLKDVQAYFKVNTDDYVLNSK AFNKPLTITKEVFDLNNVLYGKYKKFQKGYLTATGDNVGYTHAVNVWIKFCMDFLNSYDS TCIYDFSSLKPESYLSLDAFYQDANLLLYKLSFARASVSYINQLVEEGKMYLFQIYNKDFSE YSKGTPNMHTLYWKALFDERNLADVVYKLNGQAEMFYRKKSIENTHPTHPANHPILNKNK DNKKKESLFDYDLIKDRRYTVDKFMFHVPITMNFKSVGSENINQDVKAYLRHADDMHIIGI DRGERHLLYLVVIDLQGNIKEQYSLNEIVNEYNGNTYHTNYHDLLDVREEERLKARQSWQ TIENIKELKEGYLSQVIHKITQLMVRYHAIVVLEDLSKGFMRSRQKVEKQVYQKFEKMLID KLNYLVDKKTDVSTPGGLLNAYQLTCKSDSSQKLGKQSGFLFYIPAWNTSKIDPVTGFVNL LDTHSLNSKEKIKAFFSKFDAIRYNKDKKWFEFNLDYDKFGKKAEDTRTKWTLCTRGMRI DTFRNKEKNSQWDNQEVDLTTEMKSLLEHYYIDIHGNLKDAISAQTDKAFFTGLLHILKLT LQMRNSITGTETDYLVSPVADENGIFYDSRSCGNQLPENADANGAYNIARKGLMLIEQIKN AEDLNNVKFDISNKAWLNFAQQKPYKNG（配列番号48）
ErCas12a – Cpf1*Eubacterium rectale* で以前は知られていた	MFSAKLISDILPEFVIHNNNYSASEKEEKTQVIKLFSRFATSFKDYFKNRANCFSANDISSSSC HRIVNDNAEIFFSNALVYRRIVKNLSNDDINKISGDMKDSLKEMSLEEIYSYEKYGEFITQEG ISFYNDICGKVNLFMNLYCQKNKENKNLYKLRKLHKQILCIADTSYEVPYKFESDEEVYQS VNGFLDNISSKHIVERLRKIGENYNGYNLDKIYIVSKFYESVSQKTYRDWETINTALEIHYNN ILPGNGKSKADKVKKAVKNDLQKSITEINELVSNYKLCPDDNIKAETYIHEISHILNNFEAQE LKYNPEIHLVESELKASELKNVLDVIMNAFHWCSVFMTEELVDKDNNFYAELEEIYDEIYP VISLYNLVRNYVTQKPYSTKKIKLNFGIPTLADGWSKSKEYSNNAIILMRDNLYYLGIFNAK

【表１５－３】

Ref Seq. WP_119223642.1	NKPDKKIIEGNTSENKGDYKKMIYNLLPGPNKMIPKVFLSSKTGVETYKPSAYILEGYKQNK HLKSSKDFDITFCHDLIDYFKNCIAIHPEWKNFGFDFSDTSTYEDISGFYREVELQGYKIDWT YISEKDIDLLQEKGQLYLFQIYNKDFSKKSSGNDNLHTMYLKNLFSEENLKDIVLKLNGEAE IFFRKSSIKNPIIHKKGSILVNRTYEAEEKDQFGNIQIVRKTIPENIYQELYKYFNDKSDKELSD EAAKLKNVVGHHEAATNIVKDYRYTYDKYFLHMPITINFKANKTSFINDRILQYIAKEKDL HVIGIDRGERNLIYVSVIDTCGNIVEQKSFNIVNGYDYQIKLKQQEGARQIARKEWKEIGKIK EIKEGYLSLVIHEISKMVIKYNAIIAMEDLSYGFKKGRFKVERQVYQKFETMLINKLNYLVF KDISITENGGLLKGYQLTYIPDKLKNVGHQCGCIFYVPAAYTSKIDPTTGFVNIFKFKDLTVD AKREFIKKFDSIRYDSDKNLFCFTFDYNNFITQNTVMSKSSWSVYTYGVRIKRRFVNGRFSN ESDTIDITKDMEKTLEMTDINWRDGHDLRQDIIDYEIVQHIFEIFKLTVQMRNSLSELEDRDY DRLISPVLNENNIFYDSAKAGDALPKDADANGAYCIALKGLYEIKQITENWKEDGKFSRDK LKISNKDWFDFIQNKRYL（配列番号49）
CsCas12a – Cpf1*Clostridium sp. AF34-10BH*Ref Seq. WP_118538418.1で以前は知られていた	MNYKTGLEDFIGKESLSKTLRNALIPTESTKIHMEEMGVIRDDELRAEKQQELKEIMDDYYR AFIEEKLGQIQGIQWNSLFQKMEETMEDISVRKDLDKIQNEKRKEICCYFTSDKRFKDLFNA KLITDILPNFIKDNKEYTEEEKAEKEQTRVLFQRFATAFTNYFNQRRNNFSEDNISTAISFRIV NENSEIHLQNMRAFQRIEQQYPEEVCGMEEEYKDMLQEWQMKHIYLVDFYDRVLTQPGIE YYNGICGKINEHMNQFCQKNRINKNDFRMKKLHKQILCKKSSYYEIPFRFESDQEVYDALN EFIKTMKEKEIICRCVHLGQKCDDYDLGKIYISSNKYEQISNALYGSWDTIRKCIKEEYMDA LPGKGEKKEEKAEAAAKKEEYRSIADIDKIISLYGSEMDRTISAKKCITEICDMAGQISTDPL VCNSDIKLLQNKEKTTEIKTILDSFLHVYQWGQTFIVSDIIEKDSYFYSELEDVLEDFEGITTL YNHVRSYVTQKPYSTVKFKLHFGSPTLANGWSQSKEYDNNAILLMRDQKFYLGIFNVRNK PDKQIIKGHEKEEKGDYKKMIYNLLPGPSKMLPKVFITSRSGQETYKPSKHILDGYNEKRHI KSSPKFDLGYCWDLIDYYKECIHKHPDWKNYDFHFSDTKDYEDISGFYREVEMQGYQIKW TYISADEIQKLDEKGQIFLFQIYNKDFSVHSTGKDNLHTMYLKNLFSEENLKDIVLKLNGEA ELFFRKASIKTPVVHKKGSVLVNRSYTQTVGDKEIRVSIPEEYYTEIYNYLNHIGRGKLSTEA QRYLEERKIKSFTATKDIVKNYRYCCDHYFLHLPITINFKAKSDIAVNERTLAYIAKKEDIHII GIDRGERNLLYISVVDVHGNIREQRSFNIVNGYDYQQKLKDREKSRDAARKNWEEIEKIKE LKEGYLSMVIHYIAQLVVKYNAVVAMEDLNYGFKTGRFKVERQVYQKFETMLIEKLHYLV FKDREVCEEGGVLRGYQLTYIPESLKKVGKQCGFIFYVPAGYTSKIDPTTGFVNLFSFKNLT NRESRQDFVGKFDEIRYDRDKKMFEFSFDYNNYIKKGTMLASTKWKVYTNGTRLKRIVVN GKYTSQSMEVELTDAMEKMLQRAGIEYHDGKDLKGQIVEKGIEAEIIDIFRLTVQMRNSRS ESEDREYDRLISPVLNDKGEFFDTATADKTLPQDADANGAYCIALKGLYEVKQIKENWKEN EQFPRNKLVQDNKTWFDFMQKKRYL（配列番号50）
BhCas12b *Bacillus hisashii* Ref Seq. WP_095142515.1	MATRSFILKIEPNEEVKKGLWKTHEVLNHGIAYYMNILKLIRQEAIYEHHEQDPKNPKKVSK AEIQAELWDFVLKMQKCNSFTHEVDKDEVFNILRELYEELVPSSVEKKGEANQLSNKFLYP LVDPNSQSGKGTASSGRKPRWYNLKIAGDPSWEEEKKKWEEDKKKDPLAKILGKLAEYGL IPLFIPYTDSNEPIVKEIKWMEKSRNQSVRRLDKDMFIQALERFLSWESWNLKVKEEYEKVE KEYKTLEERIKEDIQALKALEQYEKERQEQLLRDTLNTNEYRLSKRGLRGWREIIQKWLKM DENEPSEKYLEVFKDYQRKHPREAGDYSVYEFLSKKENHFIWRNHPEYPYLYATFCEIDKK KKDAKQQATFTLADPINHPLWVRFEERSGSNLNKYRILTEQLHTEKLKKKLTVQLDRLIYPT ESGGWEEKGKVDIVLLPSRQFYNQIFLDIEEKGKHAFTYKDESIKFPLKGTLGGARVQFDRD HLRRYPHKVESGNVGRIYFNMTVNIEPTESPVSKSLKIHRDDFPKVVNFKPKELTEWIKDSK GKKLKSGIESLEIGLRVMSIDLGQRQAAAASIFEVVDQKPDIEGKLFFPIKGTELYAVHRASF NIKLPGETLVKSREVLRKAREDNLKLMNQKLNFLRNVLHFQQFEDITEREKRVTKWISRQE NSDVPLVYQDELIQIRELMYKPYKDWVAFLKQLHKRLEVEIGKEVKHWRKSLSDGRKGLY GISLKNIDEIDRTRKFLLRWSLRPTEPGEVRRLEPGQRFAIDQLNHLNALKEDRLKKMANTII MHALGYCYDVRKKKWQAKNPACQIILFEDLSNYNPYEERSRFENSKLMKWSRREIPRQVA LQGEIYGLQVGEVGAQFSSRFHAKTGSPGIRCSVVTKEKLQDNRFFKNLQREGRLTLDKIAV LKEGDLYPDKGGEKFISLSKDRKCVTTHADINAAQNLQKRFWTRTHGFYKVYCKAYQVD GQTVYIPESKDQKQKIIEEFGEGYFILKDGVYEWVNAGKLKIKKGSSKQSSSELVDSDILKDS FDLASELKGEKLMLYRDPSGNVFPSDKWMAAGVFFGKLERILISKLTNQYSISTIEDDSSKQ SM（配列番号44）
ThCas12b *Thermomonas hydrothermalis*	MSEKTTQRAYTLRLNRASGECAVCQNNSCDCWHDALWATHKAVNRGAKAFGDWLLTLR GGLCHTLVEMEVPAKGNNPPQRPTDQERRDRRVLLALSWLSVEDEHGAPKEFIVATGRDS ADDRAKKVEEKLREILEKRDFQEHEIDAWLQDCGPSLKAHIREDAVWVNRRALFDAAVER

【表１５－４】

Ref Seq. WP_072754838	IKTLTWEEAWDFLEPFFGTQYFAGIGDGKDKDDAEGPARQGEKAKDLVQKAGQWLSARF GIGTGADFMSMAEAYEKIAKWASQAQNGDNGKATIEKLACALRPSEPPTLDTVLKCISGPG HKSATREYLKTLDKKSTVTQEDLNQLRKLADEDARNCRKKVGKKGKKPWADEVLKDVE NSCELTYLQDNSPARHREFSVMLDHAARRVSMAHSWIKKAEQRRRQFESDAQKLKNLQER APSAVEWLDRFCESRSMTTGANTGSGYRIRKRAIEGWSYVVQAWAEASCDTEDKRIAAAR KVQADPEIEKFGDIQLFEALAADEAICVWRDQEGTQNPSILIDYVTGKTAEHNQKRFKVPA YRHPDELRHPVFCDFGNSRWSIQFAIHKEIRDRDKGAKQDTRQLQNRHGLKMRLWNGRSM TDVNLHWSSKRLTADLALDQNPNPNPTEVTRADRLGRAASSAFDHVKIKNVFNEKEWNGR LQAPRAELDRIAKLEEQGKTEQAEKLRKRLRWYVSFSPCLSPSGPFIVYAGQHNIQPKRSGQ YAPHAQANKGRARLAQLILSRLPDLRILSVDLGHRFAAACAVWETLSSDAFRREIQGLNVL AGGSGEGDLFLHVEMTGDDGKRRTVVYRRIGPDQLLDNTPHPAPWARLDRQFLIKLQGED EGVREASNEELWTVHKLEVEVGRTVPLIDRMVRSGFGKTEKQKERLKKLRELGWISAMPN EPSAETDEKEGEIRSISRSVDELMSSALGTLRLALKRHGNRARIAFAMTADYKPMPGGQKY YFHEAKEASKNDDETKRRDNQIEFLQDALSLWHDLFSSPDWEDNEAKKLWQNHIATLPNY QTPEEISAELKRVERNKKRKENRDKLRTAAKALAENDQLRQHLHDTWKERWESDDQQWK ERLRSLKDWIFPRGKAEDNPSIRHVGGLSITRINTISGLYQILKAFKMRPEPDDLRKNIPQKG DDELENFNRRLLEARDRLREQRVKQLASRIIEAALGVGRIKIPKNGKLPKRPRTTVDTPCHA VVIESLKTYRPDDLRTRRENRQLMQWSSAKVRKYLKEGCELYGLHFLEVPANYTSRQCSR TGLPGIRCDDVPTGDFLKAPWWRRAINTAREKNGGDAKDRFLVDLYDHLNNLQSKGEALP ATVRVPRQGGNLFIAGAQLDDTNKERRAIQADLNAAANIGLRALLDPDWRGRWWYVPCK DGTSEPALDRIEGSTAFNDVRSLPTGDNSSRRAPREIENLWRDPSGDSLESGTWSPTRAYWD TVQSRVIELLRRHAGLPTS（配列番号51）
LsCas12b*Lacey ella saccharii* WP_132221894.1	MSIRSFKLKLKTKSGVNAEQLRRGLWRTHQLINDGIAYYMNWLVLLRQEDLFIRNKETNEI EKRSKEEIQAVLLERVHKQQQRNQWSGEVDEQTLLQALRQLYEEIVPSVIGKSGNASLKAR FFLGPLVDPNNKTTKDVSKSGPTPKWKKMKDAGDPNWVQEYEKYMAERQTLVRLEEMG LIPLFPMYTDEVGDIHWLPQASGYTRTWDRDMFQQAIERLLSWESWNRRVRERRAQFEKK THDFASRFSESDVQWMNKLREYEAQQEKSLEENAFAPNEPYALTKKALRGWERVYHSWM RLDSAASEEAYWQEVATCQTAMRGEFGDPAIYQFLAQKENHDIWRGYPERVIDFAELNHL QRELRRAKEDATFTLPDSVDHPLWVRYEAPGGTNIHGYDLVQDTKRNLTLILDKFILPDEN GSWHEVKKVPFSLAKSKQFHRQVWLQEEQKQKKREVVFYDYSTNLPHLGTLAGAKLQWD RNFLNKRTQQQIEETGEIGKVFFNISVDVRPAVEVKNGRLQNGLGKALTVLTHPDGTKIVTG WKAEQLEKWVGESGRVSSLGLDSLSEGLRVMSIDLGQRTSATVSVFEITKEAPDNPYKFFY QLEGTEMFAVHQRSFLLALPGENPPQKIKQMREIRWKERNRIKQQVDQLSAILRLHKKVNE DERIQAIDKLLQKVASWQLNEEIATAWNQALSQLYSKAKENDLQWNQAIKNAHHQLEPVV GKQISLWRKDLSTGRQGIAGLSLWSIEELEATKKLLTRWSKRSREPGVVKRIERFETFAKQI QHHINQVKENRLKQLANLIVMTALGYKYDQEQKKWIEVYPACQVVLFENLRSYRFSFERS RRENKKLMEWSHRSIPKLVQMQGELFGLQVADVYAAYSSRYHGRTGAPGIRCHALTEADL RNETNIIHELIEAGFIKEEHRPYLQQGDLVPWSGGELFATLQKPYDNPRILTLHADINAAQNI QKRFWHPSMWFRVNCESVMEGEIVTYVPKNKTVHKKQGKTFRFVKVEGSDVYEWAKWS KNRNKNTFSSITERKPPSSMILFRDPSGTFFKEQEWVEQKTFWGKVQSMIQAYMKKTIVQR MEE（配列番号52）
DtCas12b*Dsulfonatronum thiodismutans* WP_031386437	MVLGRKDDTAELRRALWTTHEHVNLAVAEVERVLLRCRGRSYWTLDRRGDPVHVPESQV AEDALAMAREAQRRNGWPVVGEDEEILLALRYLYEQIVPSCLLDDLGKPLKGDAQKIGTN YAGPLFDSDTCRRDEGKDVACCGPFHEVAGKYLGALPEWATPISKQEFDGKDASHLRFKA TGGDDAFFRVSIEKANAWYEDPANQDALKNKAYNKDDWKKEKDKGISSWAVKYIQKQL QLGQDPRTEVRRKLWLELGLLPLFIPVFDKTMVGNLWNRLAVRLALAHLLSWESWNHRA VQDQALARAKRDELAALFLGMEDGFAGLREYELRRNESIKQHAFEPVDRPYVVSGRALRS WTRVREEWLRHGDTQESRKNICNRLQDRLRGKFGDPDVFHWLAEDGQEALWKERDCVTS FSLLNDADGLLEKRKGYALMTFADARLHPRWAMYEAPGGSNLRTYQIRKTENGLWADVV LLSPRNESAAVEEKTFNVRLAPSGQLSNVSFDQIQKGSKMVGRCRYQSANQQFEGLLGGAE ILFDRKRIANEQHGATDLASKPGHVWFKLTLDVRPQAPQGWLDGKGRPALPPEAKHFKTA LSNKSKFADQVRPGLRVLSVDLGVRSFAACSVFELVRGGPDQGTYFPAADGRTVDDPEKL WAKHERSFKITLPGENPSRKEEIARRAAMEELRSLNGDIRRLKAILRLSVLQEDDPRTEHLRL FMEAIVDDPAKSALNAELFKGFGDDRFRSTPDLWKQHCHFFHDKAEKVVAERFSRWRTET RPKSSSWQDWRERRGYAGGKSYWAVTYLEAVRGLILRWNMRGRTYGEVNRQDKKQFGT

【表１５－５】

	VASALLHHINQLKEDRIKTGADMIIQAARGFVPRKNGAGWVQVHEPCRLILFEDLARYRFR TDRSRRENSRLMRWSHREIVNEVGMQGELYGLHVDTTEAGFSSRYLASSGAPGVRCRHLV EEDFHDGLPGMHLVGELDWLLPKDKDRTANEARRLLGGMVRPGMLVPWDGGELFATLN AASQLHVIHADINAAQNLQRRFWGRCGEAIRIVCNQLSVDGSTRYEMAKAPKARLLGALQ QLKNGDAPFHLTSIPNSQKPENSYVMTPTNAGKKYRAGPGEKSSGEEDELALDIVEQAEEL AQGRKTFFRDPSGVFFAPDRWLPSEIYWSRIRRRIWQVTLERNSSGRQERAEMDEMPY （配列番号53）

【０３６０】

本明細書に記載の方法及び組成物で利用されるプライム編集因子は、ガイドヌクレオチド配列によってプログラム可能なDNA結合タンパク質ドメインとして用いられてもよいCas12a(Cpf1)(dCpf1)バリアントをもまた含んでもよい。Cas12a(Cpf1)タンパク質は、Cas9のRuvCドメインに類似であるRuvC様エンドヌクレアーゼドメインを有するが、HNHエンドヌクレアーゼドメインは有さず、Cas12a(Cpf1)のN末端はCas9のアルファヘリックス系の認識ローブを有さない。Zetsche et al.,Cell,163,759-771,2015(これは参照によって本明細書に組み込まれる)においては、Cas12a(Cpf1)のRuvC様ドメインは両方のDNA鎖を切断することを担い、RuvC様ドメインの不活性化がCas12a(Cpf1)ヌクレアーゼ活性を不活性化するということが示された。

いくつかの態様では、napDNAbpは微生物CRISPR-Casシステムの単一のエフェクターである。微生物CRISPR-Casシステムの単一のエフェクターは、限定なしに、Cas9、Cas12a(Cpf1)、Cas12b1(C2c1)、Cas13a(C2c2)、及びCas12c(C2c3)を包含する。典型的には、微生物CRISPR-Casシステムはクラス1及びクラス2システムに分けられる。クラス1システムはマルチサブユニットエフェクター複合体を有するが、クラス2システムは単一のタンパク質エフェクターを有する。例えば、Cas9及びCas12a(Cpf1)はクラス2エフェクターである。Cas9及びCas12a(Cpf1)に加えて、3つの別物のクラス2 CRISPR-Casシステム(Cas12b1、Cas13a、及びCas12c)がShmakov et al.,「Discovery and Functional Characterization of Diverse Class 2 CRISPR Cas Systems」,Mol.Cell,2015 Nov 5;60(3):385-397によって記載されている。これの内容全体は参照によってここに組み込まれる。

【０３６１】

システムの2つCas12b1及びCas12cのエフェクターは、Cas12aに関係するRuvC様エンドヌクレアーゼドメインを含有する。第3のシステムのCas13aは、2つの予測される(predicted)HEPN RNaseドメインを有するエフェクターを含有する。Cas12b1によるCRISPR RNAの生産とは違って、成熟CRISPR RNAの生産はtracrRNA非依存的である。Cas12b1はDNA切断についてはCRISPR RNA及びtracrRNA両方に依存する。細菌Cas13aは、そのRNAによって活性化される一本鎖RNA分解活性とは別物のCRISPR RNA成熟のための固有のRNase活性を所有することが示されている。これらのRNase機能は、互いとは、及びCas12aのCRISPR RNAプロセシング挙動とは異なる。例として、East-Seletsky,et al.,「Two distinct RNase activities of CRISPR-Cas13a enable guide-RNA processing and RNA detection」,Nature,2016 Oct 13;538(7624):270-273を参照。これの内容全体は参照によってここに組み込まれる。Leptotrichia shahiiのCas13aのin vitroの生化学分析は、Cas13aが単一のCRISPR RNAによってガイドされ、相補的なプロトスペーサを持つssRNA標的を切断するようにプログラムされ得るということを示している。2つの保存されたHEPNドメイン上の触媒残基が切断を媒介する。触媒残基の変異は触媒的に不活性なRNA結合タンパク質を生成する。例として、Abudayyeh et al.,「C2c2 is a single-component programmable RNA-guided RNA-targeting CRISPR effector」,Science,2016 Aug 5;353(6299)を参照。これの内容全体は参照によってここに組み込まれる。

【０３６２】

Alicyclobaccillus acidoterrastris Cas12b1(AacC2c1)の結晶構造がキメラ単分子ガイドRNA(sgRNA)との複合体として報告されている。例として、Liu et al.,「C2c1-sgRNA Complex Structure Reveals RNA-Guided DNA Cleavage Mechanism」,Mol.Cell,2017 Jan 19;65(2):310-322を参照。これの内容全体は参照によってここに組み込まれる。結晶構造は三者複合体として標的DNAに結合したAlicyclobacillus acidoterrestris C2c1としてもまた報告されている。例として、Yang et al.,「PAM-dependent Target DNA Recognition and Cleavage by C2C1 CRISPR-Cas endonuclease」,Cell,2016 Dec 15;167(7):1814-1828を参照。これの内容全体は参照によってここに組み込まれる。AacC2c1の触媒的に有能な立体配座は、独立して単一のRuvC触媒ポケット内に配置された標的及び非標的DNA鎖両方によって

、キャプチャされている。C2c1によって媒介される切断は、標的DNAの互い違いの7ヌクレオチド切断をもたらす。C2c1三者複合体と先に同定されたCas9及びCpf1カウンターパートとの間の構造比較は、CRISPR-Cas9システムによって用いられる機序の多様性を実証する。

いくつかの態様では、napDNAbpはC2c1、C2c2、又はC2c3タンパク質であってもよい。いくつかの態様では、napDNAbpはC2c1タンパク質である。いくつかの態様では、napDNAbpはCas13aタンパク質である。いくつかの態様では、napDNAbpはCas12cタンパク質である。いくつかの態様では、napDNAbpは、天然に存在するCas12b1(C2c1)、Cas13a(C2c2)、又はCas12c(C2c3)タンパク質と少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は少なくとも99.5%同一であるアミノ酸配列を含む。いくつかの態様では、napDNAbpは天然に存在するCas12b1(C2c1)、Cas13a(C2c2)、又はCas12c(C2c3)タンパク質である。

【０３６３】

H.Cas9循環置換体

種々の態様において、本明細書に開示の方法及び組成物で利用されるプライム編集因子はCas9の循環置換体を含んでもよい。

【０３６４】

用語「循環置換Cas9」又はCas9の「循環置換体」又は「CP-Cas9」は、循環置換体バリアントとして生起するか又は修飾されているか又は操作されるいずれかのCas9タンパク質又はそのバリアントを指す。これは、Cas9タンパク質(例として、野生型Cas9タンパク質)のN末端及びC末端が局所的に再配置されているということを意味する。かかる循環置換Cas9タンパク質又はそれらのバリアントは、ガイドRNA(gRNA)と複合体化したときにDNAに結合する能力を保持する。Oakes et al.,「Protein Engineering of Cas9 for enhanced function,」Methods Enzymol,2014,546:491-511及びOakes et al.,「CRISPR-Cas9 Circular Permutants as Programmable Scaffolds for Genome Modification,」Cell,January 10,2019,176:254-267を参照。夫々は参照によって本明細書に組み込まれる。もたらされる循環置換タンパク質がガイドRNA(gRNA)と複合体化したときにDNAに結合する能力を保持する限り、本開示は、いずれかの先に公知のCP-Cas9を企図するか、又は新たなCP-Cas9を用いる。

いずれかのバリアント、オルソログ、又は任意の操作された若しくは天然に存在するCas9を包含する本明細書に記載のCas9タンパク質のいずれか、又はその等価物が、循環置換体バリアントとして再構成されてもよい。

様々な態様において、Cas9の環状順列は、以下の構造を有してもよい。

N末端-［元のC末端］-［任意選択のリンカー］-［元のN末端］-C末端。

【０３６５】

例として、本開示は標準的なS.pyogenes Cas9の次の循環置換体を企図する(UniProtKB-Q99ZW2(CAS9_STRP1)の1368アミノ酸(付番は配列番号2のアミノ酸位置に基づく)):

N末端-［1268～1368］-［任意選択のリンカー］-［1～1267］-C末端;
N末端-［1168～1368］-［任意選択のリンカー］-［1～1167］-C末端;
N末端-［1068～1368］-［任意選択のリンカー］-［1～1067］-C末端;
N末端-［968～1368］-［任意選択のリンカー］-［1～967］-C末端;
N末端-［868～1368］-［任意選択のリンカー］-［1～867］-C末端;
N末端-［768～1368］-［任意選択のリンカー］-［1～767］-C末端;
N末端-［668～1368］-［任意選択のリンカー］-［1～667］-C末端;
N末端-［568～1368］-［任意選択のリンカー］-［1～567］-C末端;
N末端-［468～1368］-［任意選択のリンカー］-［1～467］-C末端;
N末端-［368～1368］-［任意選択のリンカー］-［1～367］-C末端;

N末端-［268～1368］-［任意選択のリンカー］-［1～267］-C末端;
N末端-［168～1368］-［任意選択のリンカー］-［1～167］-C末端;
N末端-［68～1368］-［任意選択のリンカー］-［1～67］-C末端;若しくは
N末端-［10～1368］-［任意選択のリンカー］-［1～9］-C末端、又は
他のCas9タンパク質(他のCas9オルソログ、バリアント等を包含する)の対応する循環置換体。

【０３６６】

具体的な態様では、循環置換体(circular permutant)Cas9は次の構造を有する(S.pyogenes Cas9(UniProtKB-Q99ZW2(CAS9_STRP1)の1368アミノ酸(付番は配列番号2のアミノ酸位置に基づく)に基づく:

N末端-［102～1368］-［任意選択のリンカー］-［1～101］-C末端;
N末端-［1028～1368］-［任意選択のリンカー］-［1～1027］-C末端;
N末端-［1041～1368］-［任意選択のリンカー］-［1～1043］-C末端;
N末端-［1249～1368］-［任意選択のリンカー］-［1～1248］-C末端;若しくは
N末端-［1300～1368］-［任意選択のリンカー］-［1～1299］-C末端、又は
他のCas9タンパク質(他のCas9オルソログ、バリアント等を包含する)の対応する循環置換体。

【０３６７】

なお他の態様において、循環置換体(circular permeant)Cas9は次の構造を有する(S.pyogenes Cas9(UniProtKB-Q99ZW2(CAS9_STRP1)の1368アミノ酸(付番は配列番号2のアミノ酸位置に基づく)に基づく:

N末端-［103～1368］-［任意選択のリンカー］-［1～102］-C末端;
N末端-［1029～1368］-［任意選択のリンカー］-［1～1028］-C末端;
N末端-［1042～1368］-［任意選択のリンカー］-［1～1041］-C末端;
N末端-［1250～1368］-［任意選択のリンカー］-［1～1249］-C末端;若しくは
N末端-［1301～1368］-［任意選択のリンカー］-［1～1300］-C末端、又は
他のCas9タンパク質(他のCas9オルソログ、バリアント等を包含する)の対応する循環置換体。

【０３６８】

いくつかの態様では、循環置換体は、直接的に又はアミノ酸リンカー等のリンカーを用いることによってどちらかで、Cas9のC末端フラグメントをCas9のN末端フラグメントに連結することによって形成され得る。いくつかの態様では、C末端フラグメントは、Cas9のアミノ酸(例として、アミノ酸約1300-1368)のC末端95％以上、あるいはCas9(例として、配列番号54-63のいずれか1つ)のC末端90％、85％、80％、75％、70％、65％、60％、55％、50％、45％、40％、35％、30％、25％、20％、15％、10％、若しくは5％、又はより多くに対応してもよい。N末端部分は、Cas9のアミノ酸(例として、アミノ酸約1-1300)のN末端95％以上、あるいはCas9の(例として配列番号2の)N末端90％、85％、80％、75％、70％、65％、60％、55％、50％、45％、40％、35％、30％、25％、20％、15％、10％、若しくは5％、又はより多くに対応してもよい。

【０３６９】

いくつかの態様では、循環置換体は、直接的に又はアミノ酸リンカー等のリンカーを用いることによってどちらかで、Cas9のC末端フラグメントをCas9のN末端フラグメントに連結することによって形成され得る。いくつかの態様では、N末端へと再配置されるC末端フラグメントは、Cas9のアミノ酸のC末端30％以下(例として、配列番号2のアミノ酸1012～1368)を包含するか又はそれらに対応する。いくつかの態様では、N末端へと再配置されるC末端フラグメントは、Cas9のアミノ酸(例として、配列番号2のCas9)のC末端30％、29％、28％、27％、26％、25％、24％、23％、22％、21％、20％、19％、18％、17％、16％、15％、14％、13％、12％、11％、10％、9％、8％、7％、6％、5％、4％、3％、2％、又は1％を包含するか又はそれらに対応する。いくつ

かの態様では、N末端へと再配置されるC末端フラグメントは、Cas9(例として、配列番号2のCas9)のC末端410残基以下を包含するか又はそれらに対応する。いくつかの態様では、N末端へと再配置されるC末端部分は、Cas9(例として、配列番号2のCas9)のC末端410、400、390、380、370、360、350、340、330、320、310、300、290、280、270、260、250、240、230、220、210、200、190、180、170、160、150、140、130、120、110、100、90、80、70、60、50、40、30、20、又は10残基を包含するか又はそれらに対応する。いくつかの態様において、N末端に再編成されたC末端部分は、Cas9のC末端357、341、328、120又は69残基(例として、配列番号2のCas9)を包含するか又はそれに対応する。

【０３７０】

他の態様において、循環置換体Cas9バリアントは、次の方法に基づくCas9一次構造のトポロジー的再配置として定められてもよく、これは配列番号2のS.pyogenes Cas9に基づく:(a)Cas9一次構造の内部のアミノ酸残基に対応する循環置換体(CP)部位を選択し、これが元のタンパク質を2つの半分:N末端領域及びC末端領域へと切り分けること;(b)元のN末端領域に先立つ(precede)ように元のC末端領域(CP部位アミノ酸を含む)を動かすことによって、Cas9タンパク質配列を修飾し(例として、遺伝子工学技術による)、それによって、今やCP部位アミノ酸残基で始まるCas9タンパク質の新たなN末端を形成すること。CP部位は、例えばヘリカルIIドメイン、RuvCIIIドメイン、又はCTDドメインを包含するCas9タンパク質のいずれかのドメイン上に位置付られ得る。例えば、CP部位は、(配列番号2のS.pyogenes Cas9に対して相対的に)元のアミノ酸残基181、199、230、270、310、1010、1016、1023、1029、1041、1247、1249、又は1282に位置付けされてもよい。それゆえに、ひとたびN末端に位置替えされると、元のアミノ酸181、199、230、270、310、1010、1016、1023、1029、1041、1247、1249、又は1282は新たなN末端アミノ酸になるであろう。これらのCP-Cas9タンパク質の命名体系は、夫々Cas9-CP^{181}、Cas9-CP^{199}、Cas9-CP^{230}、Cas9-CP^{270}、Cas9-CP^{310}、Cas9-CP^{1010}、Cas9-CP^{1016}、Cas9-CP^{1023}、Cas9-CP^{1029}、Cas9-CP^{1041}、Cas9-CP^{1247}、Cas9-CP^{1249}、及びCas9-CP^{1282}と呼ばれてもよい。この記載は配列番号2からのCPバリアントを作ることに限定されることを意味されず、いずれかのCas9配列において、これらの位置に対応するCP部位において又は全く(entirely)他のCP部位においてどちらかでCPバリアントを作るために実装されてもよい。この記載は決して特定のCP部位を限定することを意味されない。実質的にいずれかのCP部位がCP-Cas9バリアントを形成するために用いられてもよい。

【０３７１】

配列番号2のCas9に基づく例示のCP-Cas9アミノ酸配列が下で提供される。これにおいては、リンカー配列は下線付きによって指示され、任意選択のメチオニン(M)残基は太字で指示されている。本開示はリンカー配列を包含しないか又は異なるリンカー配列を包含するCP-Cas9配列を提供するということは了解されるはずである。CP-Cas9配列が配列番号2以外のCas9配列に基づいてもよいということは了解されるはずであり、本明細書において提供されるいずれかの例は限定することを意味されない。例示のCP-Cas9配列は次の通りである:

【表１６－１】

CP名	配列	配列番号
CP1012	DYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGE IVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPK KYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYK EVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLK GSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQ AENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQLG GDGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLG NTDRHSIKKNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDD SFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIY LALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSA RLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDD DLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDL TLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLV KLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYYV GPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPK HSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKED YFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFED REMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQSGKTILDFLKSD GFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVD ELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVEN TQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDHIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSD KNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDKAGFIK RQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVRE INNYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYG	54

10

20

30

40

50

【表１６－２】

CP名	配列	配列番号
CP1028	EIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKV LSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVL VVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSL FELENGRKRMLASAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVE QHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGA PAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGDGGSGGSGGSGG SGGSGGSGGMDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIG ALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVE EDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRG HFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLI AQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGD QYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQL PEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQ RTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFA WMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVY NELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSV EISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKT YAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQ LIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGR HKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVENTQLQNEKLY LYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDHIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDN VPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQ ITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHA HDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQ	55
CP1041	NIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTE VQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKK LKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLAS AGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISE FSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRK RYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGDGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGDKKY SIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFDSGETAEATRL KRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIV DEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSDV DKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLFGN LIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSD AILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKN GYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHL GELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITP WNFEEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTE GMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNAS LGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMK QLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDI QKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARE NQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMY VDQELDINRLSDYDVDHIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMK NYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSR MNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLNAVVGT ALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYS	56
CP1249	PEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQAE NIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQLGG DGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGMDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLG NTDRHSIKKNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVD DSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRL	57

【表１６－３】

CP名	配列	配列番号
	IYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAIL SARLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTY DDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQ DLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEEL LVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPY YVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKV LPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQL KEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLT LFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQSGKTILDF LKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTV KVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEH PVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDHIVPQSFLKDDSIDNKV LTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELD KAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQ FYKVREINNYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQE IGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVL SMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLV VAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFE LENGRKRMLASAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGS	
CP1300	KPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRI DLSQLGGDGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSK KFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNE MAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTD KADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGV DAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQ LSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKR YDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEK MDGTEELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIE KILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIERMTNFDK NLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNR KVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDIL EDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQ SGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSPAI KKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKE LGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDHIVPQSFLK DDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAE RGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLV SDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVR KMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGR DFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDS PTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLI IKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNE QKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRD	58

【０３７２】

Ｃａｓ９環状置換体は、本明細書中に記載される方法及び組成物において利用されるプライム編集構築物において有用であってもよい。Ｃａｓ９のＮ末端へと再配置されてもよい配列番号２のＣａｓ９に基づくＣａｓ９の例示のＣ末端フラグメントが、下で提供される。Ｃａｓ９のかかるＣ末端フラグメントは例示的であり、限定することを意味されないということは了解されるはずである。これらの例示のＣＰ-Ｃａｓ９フラグメントは次の配列を有する:

【表１７】

CP名	配列	配列番号
CP1012 C末端フラグメント	DYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETG EIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDP KKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKG YKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEK LKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIR EQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQ LGGD	59
CP1028 C末端フラグメント	EIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKV LSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVL VVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSL FELENGRKRMLASAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVE QHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGA PAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGD	60
CP1041 C末端フラグメント	NIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTE VQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKK LKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLAS AGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISE FSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRK RYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGD	61
CP1249 C末端フラグメント	PEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQAE NIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQLGG D	62
CP1300 C末端フラグメント	KPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRI DLSQLGGD	63

【０３７３】

I.修飾されたPAM特異性を有するCas9バリアント

本開示の方法及び組成物において利用されるプライム編集因子はまた、修飾されたPAM特異性を有するCas9バリアントを含んでもよい。本開示のいくつかの側面は、その3'端に標準的なPAM(5'-NGG-3'(式中、NはA、C、G又はTである))を含まない標的配列に対して活性を示すCas9タンパク質を提供する。いくつかの態様において、Cas9タンパク質は、その3'端に5'-NGG-3'PAM配列を含む標的配列に対して活性を示す。いくつかの態様において、Cas9タンパク質は、その3'端に5'-NNG-3' PAM配列を含む標的配列に対して活性を示す。いくつかの態様において、Cas9タンパク質は、その3'端に5'-NNA-3' PAM配列を含む標的配列に対して活性を示す。いくつかの態様において、Cas9タンパク質は、その3'端に5'-NNC-3' PAM配列を含む標的配列に対して活性を示す。いくつかの態様において、Cas9タンパク質は、その3'端に5'-NNT-3' PAM配列を含む標的配列に対して活性を示す。いくつかの態様において、Cas9タンパク質は、その3'端に5'-NGT-3' PAM配列を含む標的配列に対して活性を示す。いくつかの態様において、Cas9タンパク質は、その3'端に5'-NGA-3' PAM配列を含む標的配列に対して活性を示す。いくつかの態様において、Cas9タンパク質は、その3'端に5'-NGC-3' PAM配列を含む標的配列に対して活性を示す。いくつかの態様において、Cas9タンパク質は、その3'端に5'-NAA-3' PAM配列を含む標的配列に対して活性を示す。いくつかの態様において、Cas9タンパク質は、その3'端に5'-NAC-3' PAM配列を含む標的配列に対して活性を示す。いくつかの態様において、Cas9タンパク質は、その3'端に5'-NAT-3' PAM配列を含む標的配列に対して活性を示す。更に他の態様では、Cas9タンパク質は、その3'端に5'-NAG-3' PAM配列を含む標的配列に対して活性を示す。

【０３７４】

第1のアミノ酸残基(例としてA)から第2のアミノ酸残基(例としてT)への本明細書に記載のアミノ酸変異のいずれか(例として、A262T)は、第1のアミノ酸残基から(例として

、保存された)第2のアミノ酸残基に類似であるアミノ酸残基への変異をもまた包含してもよいということは了解されるはずである。例えば、疎水性側鎖を有するアミノ酸(例として、アラニン、バリン、イソロイシン、ロイシン、メチオニン、フェニルアラニン、チロシン、又はトリプトファン)の変異は、異なる疎水性側鎖を有する第2のアミノ酸(例として、アラニン、バリン、イソロイシン、ロイシン、メチオニン、フェニルアラニン、チロシン、又はトリプトファン)への変異であってもよい。例えば、アラニンからトレオニンへの変異(例としてA262T変異)はまた、アラニンからサイズ及び化学的特性がトレオニンに類似であるアミノ酸、例えばセリンへの変異であってもよい。別の例として、正荷電側鎖を有するアミノ酸(例として、アルギニン、ヒスチジン、又はリジン)の変異は、異なる正荷電側鎖を有する第2のアミノ酸(例として、アルギニン、ヒスチジン、又はリジン)への変異であってもよい。別の例として、極性側鎖を有するアミノ酸(例として、セリン、トレオニン、アスパラギン、又はグルタミン)の変異は、異なる極性側鎖を有する第2のアミノ酸(例として、セリン、トレオニン、アスパラギン、又はグルタミン)への変異であってもよい。追加の類似のアミノ酸ペアは次を包含するが、これらに限定されない:フェニルアラニン及びチロシン;アスパラギン及びグルタミン;メチオニン及びシステイン;アスパラギン酸及びグルタミン酸;並びにアルギニン及びリジン。当業者は、かかる保存的アミノ酸置換が蓋然的にはタンパク質構造に対して軽度の効果を有し、機能を毀損することなしに良く忍容されることが蓋然的であるということを認識するであろう。いくつかの態様では、1つのアミノ酸からトレオニンへの本明細書で提供されるアミノ酸変異の任意のアミノは、セリンへのアミノ酸変異であってもよい。いくつかの態様では、1つのアミノ酸からアルギニンへの本明細書で提供されるアミノ酸変異の任意のアミノは、リジンへのアミノ酸変異であってもよい。いくつかの態様では、1つのアミノ酸からイソロイシンへの本明細書において提供されるアミノ酸変異の任意のアミノは、アラニン、バリン、メチオニン、又はロイシンへのアミノ酸変異であってもよい。いくつかの態様では、1つのアミノ酸からリジンへの本明細書で提供されるアミノ酸変異の任意のアミノは、アルギニンへのアミノ酸変異であってもよい。いくつかの態様では、1つのアミノ酸からアスパラギン酸への本明細書で提供されるアミノ酸変異の任意のアミノは、グルタミン酸又はアスパラギンへのアミノ酸変異であってもよい。いくつかの態様では、1つのアミノ酸からバリンへの本明細書において提供されるアミノ酸変異の任意のアミノは、アラニン、イソロイシン、メチオニン、又はロイシンへのアミノ酸変異であってもよい。いくつかの態様では、1つのアミノ酸からグリシンへの本明細書で提供されるアミノ酸変異の任意のアミノは、アラニンへのアミノ酸変異であってもよい。しかしながら、追加の保存されたアミノ酸残基は当業者によって認識されるであろうということは了解されるはずであり、他の保存されたアミノ酸残基へのアミノ酸変異のいずれかもまた本開示の範囲内である。

【０３７５】

いくつかの態様では、Cas9タンパク質は、5'-NAA-3'PAM配列をその3'端に含む標的配列に対して活性を発揮する変異の組み合わせを含む。いくつかの態様では、変異の組み合わせは、表1の列記されているクローンのいずれか1つに存在する。いくつかの態様では、変異の組み合わせは、表1の列記されているクローンの保存的変異である。いくつかの態様では、Cas9タンパク質は、表1に列記されるCas9クローンのいずれか1つの変異の組み合わせを含む。

【０３７６】

【表１８－１】
表1:NAA PAMクローン

野生型SpCas9からの突然変異(例として、配列番号2)
D177N, K218R, D614N, D1135N, P1137S, E1219V, A1320V, A1323D, R1333K
D177N, K218R, D614N, D1135N, E1219V, Q1221H, H1264Y, A1320V, R1333K
A10T, I322V, S409I, E427G, G715C, D1135N, E1219V, Q1221H, H1264Y, A1320V, R1333K
A367T, K710E, R1114G, D1135N, P1137S, E1219V, Q1221H, H1264Y, A1320V, R1333K
A10T, I322V, S409I, E427G, R753G, D861N, D1135N, K1188R, E1219V, Q1221H, H1264H, A1320V, R1333K
A10T, I322V, S409I, E427G, R654L, V743I, R753G, M1021T, D1135N, D1180G, K1211R, E1219V, Q1221H, H1264Y, A1320V, R1333K
A10T, I322V, S409I, E427G, V743I, R753G, E762G, D1135N, D1180G, K1211R, E1219V, Q1221H, H1264Y, A1320V, R1333K
A10T, I322V, S409I, E427G, R753G, D1135N, D1180G, K1211R, E1219V, Q1221H, H1264Y, S1274R, A1320V, R1333K
A10T, I322V, S409I, E427G, A589S, R753G, D1135N, E1219V, Q1221H, H1264H, A1320V, R1333K
A10T, I322V, S409I, E427G, R753G, E757K, G865G, D1135N, E1219V, Q1221H, H1264Y, A1320V, R1333K
A10T, I322V, S409I, E427G, R654L, R753G, E757K, D1135N, E1219V, Q1221H, H1264Y, A1320V, R1333K
A10T, I322V, S409I, E427G, K599R, M631A, R654L, K673E, V743I, R753G, N758H, E762G, D1135N, D1180G, E1219V, Q1221H, Q1256R, H1264Y, A1320V, A1323D, R1333K
A10T, I322V, S409I, E427G, R654L, K673E, V743I, R753G, E762G, N869S, N1054D, R1114G, D1135N, D1180G, E1219V, Q1221H, H1264Y, A1320V, A1323D, R1333K

【表１８－２】

A10T, I322V, S409I, E427G, R654L, L727I, V743I, R753G, E762G, R859S, N946D, F1134L, D1135N, D1180G, E1219V, Q1221H, H1264Y, N1317T, A1320V, A1323D, R1333K
A10T, I322V, S409I, E427G, R654L, K673E, V743I, R753G, E762G, N803S, N869S, Y1016D, G1077D, R1114G, F1134L, D1135N, D1180G, E1219V, Q1221H, H1264Y, V1290G, L1318S, A1320V, A1323D, R1333K
A10T, I322V, S409I, E427G, R654L, K673E, V743I, R753G, E762G, N803S, N869S, Y1016D, G1077D, R1114G, F1134L, D1135N, K1151E, D1180G, E1219V, Q1221H, H1264Y, V1290G, L1318S, A1320V, R1333K
A10T, I322V, S409I, E427G, R654L, K673E, V743I, R753G, E762G, N803S, N869S, Y1016D, G1077D, R1114G, F1134L, D1135N, D1180G, E1219V, Q1221H, H1264Y, V1290G, L1318S, A1320V, A1323D, R1333K
A10T, I322V, S409I, E427G, R654L, K673E, F693L, V743I, R753G, E762G, N803S, N869S, L921P, Y1016D, G1077D, F1080S, R1114G, D1135N, D1180G, E1219V, Q1221H, H1264Y, L1318S, A1320V, A1323D, R1333K
A10T, I322V, S409I, E427G, E630K, R654L, K673E, V743I, R753G, E762G, Q768H, N803S, N869S, Y1016D, G1077D, R1114G, F1134L, D1135N, D1180G, E1219V, Q1221H, H1264Y, L1318S, A1320V, R1333K
A10T, I322V, S409I, E427G, R654L, K673E, F693L, V743I, R753G, E762G, Q768H, N803S, N869S, Y1016D, G1077D, R1114G, F1134L, D1135N, D1180G, E1219V, Q1221H, G1223S, H1264Y, L1318S, A1320V, R1333K
A10T, I322V, S409I, E427G, R654L, K673E, F693L, V743I, R753G, E762G, N803S, N869S, L921P, Y1016D, G1077D, F1801S, R1114G, D1135N, D1180G, E1219V, Q1221H, H1264Y, L1318S, A1320V, A1323D, R1333K
A10T, I322V, S409I, E427G, R654L, V743I, R753G, M1021T, D1135N, D1180G, K1211R, E1219V, Q1221H, H1264Y, A1320V, R1333K
A10T, I322V, S409I, E427G, R654L, K673E, V743I, R753G, E762G, M673I, N803S, N869S, G1077D, R1114G, D1135N, V1139A, D1180G, E1219V, Q1221H, A1320V, R1333K
A10T, I322V, S409I, E427G, R654L, K673E, V743I, R753G, E762G, N803S, N869S, R1114G, D1135N, E1219V, Q1221H, A1320V, R1333K

【０３７７】
いくつかの態様では、Cas9タンパク質は、表1のバリアントのいずれか1つによって提供されるCas9タンパク質のアミノ酸配列と少なくとも80%同一であるアミノ酸配列を含む。いくつかの態様では、Cas9タンパク質は、表1のバリアントのいずれか1つによって提供されるCas9タンパク質のアミノ酸配列と少なくとも85%、少なくとも90%、少な

くとも92％、少なくとも95％、少なくとも96％、少なくとも97％、少なくとも98％、少なくとも99％、又は少なくとも99.5％同一であるアミノ酸配列を含む。

【０３７８】

いくつかの態様では、Cas9タンパク質は、配列番号2によって提供されるStreptococcus pyogenes Cas9と比較して、標準的なPAM(5'-NGG-3')をその3'端に含まない標的配列に対して増大した活性を発揮する。いくつかの態様では、Cas9タンパク質は、標準的なPAM配列(5'-NGG-3')に直接的に隣接しない3'端を有する標的配列に対して、同じ標的配列に対する配列番号2によって提供されるStreptococcus pyogenes Cas9の活性と比較して、少なくとも5倍増大した活性を発揮する。いくつかの態様では、Cas9タンパク質は、標準的なPAM配列(5'-NGG-3')に直接的に隣接しない標的配列に対して、同じ標的配列に対する配列番号2によって提供されるStreptococcus pyogenesの活性と比較して、少なくとも10倍、少なくとも50倍、少なくとも100倍、少なくとも500倍、少なくとも1,000倍、少なくとも5,000倍、少なくとも10,000倍、少なくとも50,000倍、少なくとも100,000倍、少なくとも500,000倍、又は少なくとも1,000,000倍増大した活性を発揮する。いくつかの態様では、標的配列の3'端はAAA、GAA、CAA、又はTAA配列に直接的に隣接する。いくつかの態様では、Cas9タンパク質は、5'-NAC-3'PAM配列をその3'端に含む標的配列に対して活性を発揮する変異の組み合わせを含む。いくつかの態様では、変異の組み合わせは、表2の列記されているクローンのいずれか1つに存在する。いくつかの態様では、変異の組み合わせは、表2の列記されているクローンの保存的変異である。いくつかの態様では、Cas9タンパク質は、表2の列記されているCas9クローンのいずれか1つの変異の組み合わせを含む。

【０３７９】

【表１９－１】

表2:NAC PAMクローン

野生型SpCas9からの突然変異(例として、配列番号2)
T472I, R753G, K890E, D1332N, R1335Q, T1337N
I1057S, D1135N, P1301S, R1335Q, T1337N
T472I, R753G, D1332N, R1335Q, T1337N
D1135N, E1219V, D1332N, R1335Q, T1337N
T472I, R753G, K890E, D1332N, R1335Q, T1337N
I1057S, D1135N, P1301S, R1335Q, T1337N
T472I, R753G, D1332N, R1335Q, T1337N
T472I, R753G, Q771H, D1332N, R1335Q, T1337N
E627K, T638P, K652T, R753G, N803S, K959N, R1114G, D1135N, E1219V, D1332N, R1335Q, T1337N
E627K, T638P, K652T, R753G, N803S, K959N, R1114G, D1135N, K1156E, E1219V, D1332N, R1335Q, T1337N
E627K, T638P, V647I, R753G, N803S, K959N, G1030R, I1055E, R1114G, D1135N, E1219V, D1332N, R1335Q, T1337N
E627K, E630G, T638P, V647A, G687R, N767D, N803S, K959N, R1114G, D1135N, E1219V, D1332G, R1335Q, T1337N
E627K, T638P, R753G, N803S, K959N, R1114G, D1135N, E1219V, N1266H, D1332N, R1335Q, T1337N
E627K, T638P, R753G, N803S, K959N, I1057T, R1114G, D1135N, E1219V, D1332N, R1335Q, T1337N
E627K, T638P, R753G, N803S, K959N, R1114G, D1135N, E1219V, D1332N, R1335Q, T1337N
E627K, M631I, T638P, R753G, N803S, K959N, Y1036H, R1114G, D1135N, E1219V, D1251G, D1332G, R1335Q, T1337N
E627K, T638P, R753G, N803S, V875I, K959N, Y1016C, R1114G, D1135N, E1219V, D1251G, D1332G, R1335Q, T1337N, I1348V
K608R, E627K, T638P, V647I, R654L, R753G, N803S, T804A, K848N, V922A, K959N, R1114G, D1135N, E1219V, D1332N, R1335Q, T1337N
K608R, E627K, T638P, V647I, R753G, N803S, V922A, K959N, K1014N, V1015A, R1114G, D1135N, K1156N, E1219V, N1252D, D1332N, R1335Q, T1337N
K608R, E627K, R629G, T638P, V647I, A711T, R753G, K775R, K789E, N803S, K959N, V1015A, Y1036H, R1114G, D1135N, E1219V, N1286H, D1332N, R1335Q, T1337N
K608R, E627K, T638P, V647I, T740A, R753G, N803S, K948E, K959N, Y1016S, R1114G, D1135N, E1219V, N1286H, D1332N, R1335Q, T1337N
K608R, E627K, T638P, V647I, T740A, N803S, K948E, K959N, Y1016S, R1114G, D1135N, E1219V, N1286H, D1332N, R1335Q, T1337N

【表１９－２】

I670S, K608R, E627K, E630G, T638P, V647I, R653K, R753G, I795L, K797N, N803S, K866R, K890N, K959N, Y1016C, R1114G, D1135N, E1219V, D1332N, R1335Q, T1337N
K608R, E627K, T638P, V647I, T740A, G752R, R753G, K797N, N803S, K948E, K959N, V1015A, Y1016S, R1114G, D1135N, E1219V, N1266H, D1332N, R1335Q, T1337N
I570T, A589V, K608R, E627K, T638P, V647I, R654L, Q716R, R753G, N803S, K948E, K959N, Y1016S, R1114G, D1135N, E1207G, E1219V, N1234D, D1332N, R1335Q, T1337N
K608R, E627K, R629G, T638P, V647I, R654L, Q740R, R753G, N803S, K959N, N990S, T995S, V1015A, Y1036D, R1114G, D1135N, E1207G, E1219V, N1234D, N1266H, D1332N, R1335Q, T1337N
I562F, V565D, I570T, K608R, L625S, E627K, T638P, V647I, R654I, G752R, R753G, N803S, N808D, K959N, M1021L, R1114G, D1135N, N1177S, N1234D, D1332N, R1335Q, T1337N
I562F, I570T, K608R, E627K, T638P, V647I, R753G, E790A, N803S, K959N, V1015A, Y1036H, R1114G, D1135N, D1180E, A1184T, E1219V, D1332N, R1335Q, T1337N
I570T, K608R, E627K, T638P, V647I, R654H, R753G, E790A, N803S, K959N, V1015A, R1114G, D1127A, D1135N, E1219V, D1332N, R1335Q, T1337N
I570T, K608R, L625S, E627K, T638P, V647I, R654I, T703P, R753G, N803S, N808D, K959N, M1021L, R1114G, D1135N, E1219V, D1332N, R1335Q, T1337N
I570S, K608R, E627K, E630G, T638P, V647I, R653K, R753G, I795L, N803S, K866R, K890N, K959N, Y1016C, R1114G, D1135N, E1219V, D1332N, R1335Q, T1337N
I570T, K608R, E627K, T638P, V647I, R654H, R753G, E790A, N803S, K959N, V1016A, R1114G, D1135N, E1219V, K1246E, D1332N, R1335Q, T1337N
K608R, E627K, T638P, V647I, R654L, K673E, R753G, E790A, N803S, K948E, K959N, R1114G, D1127G, D1135N, D1180E, E1219V, N1286H, D1332N, R1335Q, T1337N
K608R, L625S, E627K, T638P, V647I, R654I, I670T, R753G, N803S, N808D, K959N, M1021L, R1114G, D1135N, E1219V, N1286H, D1332N, R1335Q, T1337N
E627K, M631V, T638P, V647I, K710E, R753G, N803S, N808D, K948E, M1021L, R1114G, D1135N, E1219V, D1332N, R1335Q, T1337N, S1338T, H1349R

【０３８０】

いくつかの態様では、Cas9タンパク質は、表2のバリアントのいずれか1つによって提供されるCas9タンパク質のアミノ酸配列と少なくとも80％同一であるアミノ酸配列を含む。いくつかの態様では、Cas9タンパク質は、表2のバリアントのいずれか1つによって提供されるCas9タンパク質のアミノ酸配列と少なくとも85％、少なくとも90％、少なくとも92％、少なくとも95％、少なくとも96％、少なくとも97％、少なくとも98％、少なくとも99％、又は少なくとも99.5％同一であるアミノ酸配列を含む。

【０３８１】

いくつかの態様では、Cas9タンパク質は、配列番号2によって提供されるStreptococcus pyogenes Cas9と比較して、標準的なPAM(5'-NGG-3')をその3'端に含まない標的配列に対して増大した活性を発揮する。いくつかの態様では、Cas9タンパク質は、標準的なPAM配列(5'-NGG-3')に直接的に隣接しない3'端を有する標的配列に対して、同じ標的配列に対する配列番号2によって提供されるStreptococcus pyogenes Cas9の活性と比較して、少なくとも5倍増大した活性を発揮する。いくつかの態様では、Cas9タンパク質は、標準的なPAM配列(5'-NGG-3')に直接的に隣接しない標的配列に対して、同じ標的配列に対する配列番号2によって提供されるStreptococcus pyogenesの活性と比較して、少なくとも10倍、少なくとも50倍、少なくとも100倍、少なくとも500倍、少なくとも1,000倍、少なくとも5,000倍、少なくとも10,000倍、少なくとも50,000倍、少なくとも100,000倍、少なくとも500,000倍、又は少なくとも1,000,000倍増大した活性を発揮する。いくつかの態様では、標的配列の3'端はAAC、GAC、CAC、又はTAC配列に直接的に隣接する。

【０３８２】

いくつかの態様では、Cas9タンパク質は、5'-NAT-3'PAM配列をその3'端に含む標的配列に対して活性を発揮する変異の組み合わせを含む。いくつかの態様では、変異の組み合わせは表3の列記されているクローンのいずれか1つに存在する。いくつかの態様では、変異の組み合わせは、表3の列記されているクローンの保存的変異である。いくつかの態様では、Cas9タンパク質は、表3に列記されるCas9クローンのいずれか1つの変異

の組み合わせを含む。

【０３８３】

【表２０】

表3:NAT PAMクローン

野生型SpCas9からの突然変異(例として、配列番号2)
K961E, H985Y, D1135N, K1191N, E1219V, Q1221H, A1320A, P1321S, R1335L
D1135N, G1218S, E1219V, Q1221H, P1249S, P1321S, D1322G, R1335L
V743I, R753G, E790A, D1135N, G1218S, E1219V, Q1221H, A1227V, P1249S, N1286K, A1293T, P1321S, D1322G, R1335L, T1339I
F575S, M631L, R654L, V748I, V743I, R753G, D853E, V922A, R1114G D1135N, G1218S, E1219V, Q1221H, A1227V, P1249S, N1286K, A1293T, P1321S, D1322G, R1335L, T1339I
F575S, M631L, R654L, R664K, R753G, D853E, V922A, R1114G D1135N, D1180G, G1218S, E1219V, Q1221H, P1249S, N1286K, P1321S, D1322G, R1335L
M631L, R654L, R753G, K797E, D853E, V922A, D1012A, R1114G D1135N, G1218S, E1219V, Q1221H, P1249S, N1317K, P1321S, D1322G, R1335L
F575S, M631L, R654L, R664K, R753G, D853E, V922A, R1114G, Y1131C, D1135N, D1180G, G1218S, E1219V, Q1221H, P1249S, P1321S, D1322G, R1335L
F575S, M631L, R654L, R664K, R753G, D853E, V922A, R1114G, Y1131C, D1135N, D1180G, G1218S, E1219V, Q1221H, P1249S, P1321S, D1322G, R1335L
F575S, D596Y, M631L, R654L, R664K, R753G, D853E, V922A, R1114G, Y1131C, D1135N, D1180G, G1218S, E1219V, Q1221H, P1249S, Q1256R, P1321S, D1322G, R1335L
F575S, M631L, R654L, R664K, K710E, V750A, R753G, D853E, V922A, R1114G, Y1131C, D1135N, D1180G, G1218S, E1219V, Q1221H, P1249S, P1321S, D1322G, R1335L
F575S, M631L, K649R, R654L, R664K, R753G, D853E, V922A, R1114G, Y1131C, D1135N, K1156E, D1180G, G1218S, E1219V, Q1221H, P1249S, P1321S, D1322G, R1335L
F575S, M631L, R654L, R664K, R753G, D853E, V922A, R1114G, Y1131C, D1135N, D1180G, G1218S, E1219V, Q1221H, P1249S, P1321S, D1322G, R1335L
F575S, M631L, R654L, R664K, R753G, D853E, V922A, H1057G, R1114G, Y1131C, D1135N, D1180G, G1218S, E1219V, Q1221H, P1249S, N1308D, P1321S, D1322G, R1335L
M631L, R654L, R753G, D853E, V922A, R1114G, Y1131C, D1135N, E1150V, D1180G, G1218S, E1219V, Q1221H, P1249S, P1321S, D1332G, R1335L
M631L, R654L, R664K, R753G, D853E, H1057V, Y1131C, D1135N, D1180G, G1218S, E1219V, Q1221H, P1249S, P1321S, D1332G, R1335L
M631L, R654L, R664K, R753G, H1057V, R1114G, Y1131C, D1135N, D1180G, G1218S, E1219V, Q1221H, P1249S, P1321S, D1332G, R1335L

【０３８４】

プライム編集因子に関して用いられ得る種々のnapDNAbpの上の記載は、決して限定することを意味されない。プライム編集因子は、公知であるか又は指向性進化若しくは別様の変異プロセスによって作られ得るか若しくは進化させられ得る標準的なSpCas9又はいずれかのオルソログCas9タンパク質又はいずれかのバリアントCas9タンパク質を含み得、Cas9のいずれかの天然に存在するバリアント、変異体、又は別様に操作されたバージョンを包含する。種々の態様において、Cas9又はCas9バリアント(variant)はニッカーゼ活性を有し、すなわち標的DNA配列の1つの(of)鎖のみを切断する。他の態様において、Cas9又はCas9バリアントは不活性なヌクレアーゼを有し、すなわち「不活性型」Cas9タンパク質である。用いられてもよい他のバリアントCas9タンパク質は、(例として、より容易な送達のために)標準的なSpCas9よりも小さい分子量を有するか又は修飾若しくは再配置された一次アミノ酸構造(例として循環置換体フォーマット)を有するものである。本明細書中に記載される方法及び組成物において利用されるプライム編集因子はまた、収束進化の結果であるCas12a/Cpf1及びCas12bタンパク質を包含するCas9同等物を含んでもよい。本明細書において用いられるnapDNAbp(例として、SpCas9、Cas9バリアント、又はCas9等価物)は、それらのPAM特異性を変改/増強する種々の修飾をもまた含有してもよい。最後に、本明細書は、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくと

も97％、少なくとも98％、少なくとも99％、又は少なくとも99.9％配列同一性を参照Cas9配列、例えば参照SpCas9標準的な配列又は参照Cas9等価物(例として、Cas12a/Cpf1)に対して有するいずれかのCas9、Cas9バリアント、又はCas9等価物を企図する。

具体的な態様では、拡張されたPAM能力を有するCas9バリアントはSpCas9(H840A)VRQR(配列番号64)であり、これは次のアミノ酸配列を有する(配列番号33のSpCas9(H840A)に対して相対的なV、R、Q、R置換が太字の下線で示されている。加えて、SpCas9(H840)のメチオニン残基はSpCas9(H840A)VRQRでは除去された):

【表２１－１】

DKKYSIGLDIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRR
YTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKL
VDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILS
ARLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIG
DQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFD
QSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILR
RQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIER
MTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVK
QLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEE
RLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLT
FKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQK
GQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDAI
VPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLS
ELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREIN
NYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFK
TEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDK
LIARKKDWDPKKYGGFVSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGY

【表２１－２】

KEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASARELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQ
LFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFD
TTIDRKQYRSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGD(配列番号64)

【０３８５】

別の具体的な態様では、拡張されたPAM能力を有するCas9バリアントはSpCas9(H840A)VRERであり、これは次のアミノ酸配列を有する(配列番号51のSpCas9(H840A)に対して相対的なV、R、E、R置換が太字の下線で示されている。加えて、SpCas9(H840)のメチオニン残基はSpCas9(H840A)VRERでは除去された):

【表２２】

DKKYSIGLDIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRR
YTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKL
VDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILS
ARLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIG
DQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFD
QSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILR
RQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIER
MTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVK
QLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEE
RLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLT
FKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQK
GQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDAI
VPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLS
ELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREIN
NYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFK
TEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDK
LIARKKDWDPKKYGGFVSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGY
KEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASARELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQ
LFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFD
TTIDRKEYRSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGD（配列番号65）

【０３８６】

いくつかの態様では、非標準的なPAM配列について機能するnapDNAbpはアルゴノートタンパク質である。かかる核酸プログラム可能DNA結合タンパク質の1つの例は、Natronobacterium gregoryiからのアルゴノートタンパク質(NgAgo)である。NgAgoはssDNAによってガイドされるエンドヌクレアーゼである。NgAgoは～24ヌクレオチドの5'リン酸化されたssDNA(gDNA)に結合してそれをその標的部位へとガイドし、gDNA部位においてDNA二本鎖切断を作製するであろう。Cas9とは対照的に、NgAgo-gDNAシステムはプロトスペーサ隣接モチーフ(PAM)を要求しない。ヌクレアーゼ不活性なNgAgo(dNgAgo)を用いることは、標的化され得る塩基を多大に拡張してもよい。NgAgoの特徴付け及び使用はGao et al.,Nat Biotechnol.,2016 Jul;34(7):768-73.PubMed PMID:27136078;Swarts et al.,Nature.507(7491)(2014):258-61;and Swarts et al.,Nucleic Acids Res.43(10)(2015):5120-9に記載されている。これらの夫々は参照によって本明細書に組み込まれる。

【０３８７】

いくつかの態様では、napDNAbpはアルゴノートタンパク質の原核生物ホモログである。アルゴノートタンパク質の原核生物ホモログは知られており、例えばMakarova K.,et al.,「Prokaryotic homologs of Argonaute proteins are predicted to function as key components of a novel system of defense against mobile genetic elements」,Biol Direct.2009 Aug 25;4:29.doi:10.1186/1745-6150-4-29に記載されている。これの内容全体は参照によってここに組み込まれる。いくつかの態様では、napDNAbpはMarinitoga piezophila アルゴノート(MpAgo)タンパク質である。CRISPR関連Marinitoga piezophila アルゴノート(MpAgo)タンパク質は、5'-リン酸化されたガイドを用いて一本鎖標的配列を切断する。5'ガイドは全ての公知のアルゴノートによって用いられる。MpAgo-RNA複合体の結晶構造は、5'リン酸相互作用をブロックする残基を含むガイド鎖結合部位を示す。このデータは、5'ヒドロキシル化されたガイドに対する非標準的な特異性を有するアルゴノートサブクラスの進化を示唆する。例として、Kaya et al.,「A bacterial Argonaute with noncanonical guide RNA specificity」,Proc Natl Acad Sci U S A.2016 Apr 12;113(15):4057-62を参照。これの内容全体は参照によってここに組み込まれる)。他のアルゴノートタンパク質が用いられてもよく、本開示の範囲内であるということは了解されるはずである。

【０３８８】

本開示のいくつかの側面は、異なるPAM特異性を有するCas9ドメインを提供する。典型的には、S.pyogenesからのCas9(spCas9)等のCas9タンパク質は、具体的な核酸領域に結合するためには標準的なNGG PAM配列を要求する。これはゲノム上の所望の塩基を編集する能力を限定してもよい。いくつかの態様では、本明細書において提供される塩基編集融合タンパク質は、精密な位置付けに置かれることを必要としてもよい。例えば、ここでは、標的塩基が4塩基領域(例として、「編集窓」)上に置かれ、これがPAMのおよそ15塩基上流にある。Komor,A.C.,et al.,「Programmable editing of a target base in genomic DNA without double-stranded DNA cleavage」Nature 533,420-424(2016)を参照。これの内容全体は参照によってここに組み込まれる。従って、いくつかの態様では、本明細書において提供される融合タンパク質のいずれかは、標準的な(例として、NGG)PAM配列を含有しないヌクレオチド配列に結合することができるCas9ドメインを含有してもよい。非標準的なPAM配列に結合するCas9ドメインは当該技術分野において記載されており、当業者には明らかであろう。例えば、非標準的なPAM配列に結合するCas9ドメインは、Kleinstiver,B.P.,et al.,「Engineered CRISPR-Cas9 nucleases with altered PAM specificities」Nature 523,481-485(2015);及びKleinstiver,B.P.,et al.,「Broadening the targeting range of Staphylococcus aureus CRISPR-Cas9 by modifying PAM recognition」Nature Biotechnology 33,1293-1298(2015)に記載されている;夫々の内容全体は参照によってここに組み込まれる。

【０３８９】

例えば、次のアミノ酸配列を有する野生型Francisella novicida Cpf1(D917、E1006、及びD1255)(配列番号66)と少なくとも80％、少なくとも85％、少なくとも90％、少なくとも95％、又は少なくとも99％配列同一性を有するドメイン等の変改されたPAM特異性を有するnapDNAbpドメイン:

【表２３】

MSIYQEFVNKYSLSKTLRFELIPQGKTLENIKARGLILDDEKRAKDYKKAKQIIDKYHQFFIEEILSSVCISE
DLLQNYSDVYFKLKKSDDDNLQKDFKSAKDTIKKQISEYIKDSEKFKNLFNQNLIDAKKGQESDLILWL
KQSKDNGIELFKANSDITDIDEALEIIKSFKGWTTYFKGFHENRKNVYSSNDIPTSIIYRIVDDNLPKFLEN
KAKYESLKDKAPEAINYEQIKKDLAEELTFDIDYKTSEVNQRVFSLDEVFEIANFNNYLNQSGITKFNTIIG
GKFVNGENTKRKGINEYINLYSQQINDKTLKKYKMSVLFKQILSDTESKSFVIDKLEDDSDVVTTMQSFY
EQIAAFKTVEEKSIKETLSLLFDDLKAQKLDLSKIYFKNDKSLTDLSQQVFDDYSVIGTAVLEYITQQIAP
KNLDNPSKKEQELIAKKTEKAKYLSLETIKLALEEFNKHRDIDKQCRFEEILANFAAIPMIFDEIAQNKDN
LAQISIKYQNQGKKDLLQASAEDDVKAIKDLLDQTNNLLHKLKIFHISQSEDKANILDKDEHFYLVFEEC
YFELANIVPLYNKIRNYITQKPYSDEKFKLNFENSTLANGWDKNKEPDNTAILFIKDDKYYLGVMNKKN
NKIFDDKAIKENKGEGYKKIVYKLLPGANKMLPKVFFSAKSIKFYNPSEDILRIRNHSTHTKNGSPQKGY
EKFEFNIEDCRKFIDFYKQSISKHPEWKDFGFRFSDTQRYNSIDEFYREVENQGYKLTFENISESYIDSVVN
QGKLYLFQIYNKDFSAYSKGRPNLHTLYWKALFDERNLQDVVYKLNGEAELFYRKQSIPKKITHPAKEA
IANKNKDNPKKESVFEYDLIKDKRFTEDKFFFHCPITINFKSSGANKFNDEINLLLKEKANDVHILSIDRGE
RHLAYYTLVDGKGNIIKQDTFNIIGNDRMKTNYHDKLAAIEKDRDSARKDWKKINNIKEMKEGYLSQV
VHEIAKLVIEYNAIVVFEDLNFGFKRGRFKVEKQVYQKLEKMLIEKLNYLVFKDNEFDKTGGVLRAYQL
TAPFETFKKMGKQTGIIYYVPAGFTSKICPVTGFVNQLYPKYESVSKSQEFFSKFDKICYNLDKGYFEFSF
DYKNFGDKAAKGKWTIASFGSRLINFRNSDKNHNWDTREVYPTKELEKLLKDYSIEYGHGECIKAAICG
ESDKKFFAKLTSVLNTILQMRNSKTGTELDYLISPVADVNGNFFDSRQAPKNMPQDADANGAYHIGLKG
LMLLGRIKNNQEGKKLNLVIKNEEYFEFVQNRNN(配列番号66)

【０３９０】

以下のアミノ酸配列を有する、野生型Geobacillus thermodenitrificans Cas9(配列番号20)と少なくとも80％、少なくとも85％、少なくとも90％、少なくとも95％、又は少なくとも99％の配列同一性を有するドメイン等のPAM特異性が変化した追加のnapDNAbpドメイン:

【表２４】

MKYKIGLDIGITSIGWAVINLDIPRIEDLGVRIFDRAENPKTGESLALPRRLARSARRRLRRRKHRLERIRR
LFVREGILTKEELNKLFEKKHEIDVWQLRVEALDRKLNNDELARILLHLAKRRGFRSNRKSERTNKENST
MLKHIEENQSILSSYRTVAEMVVKDPKFSLHKRNKEDNYTNTVARDDLEREIKLIFAKQREYGNIVCTEA
FEHEYISIWASQRPFASKDDIEKKVGFCTFEPKEKRAPKATYTFQSFTVWEHINKLRLVSPGGIRALTDDE
RRLIYKQAFHKNKITFHDVRTLLNLPDDTRFKGLLYDRNTTLKENEKVRFLELGAYHKIRKAIDSVYGK
GAAKSFRPIDFDTFGYALTMFKDDTDIRSYLRNEYEQNGKRMENLADKVYDEELIEELLNLSFSKFGHLS
LKALRNILPYMEQGEVYSTACERAGYTFTGPKKKQKTVLLPNIPPIANPVVMRALTQARKVVNAIIKKY
GSPVSIHIELARELSQSFDERRKMQKEQEGNRKKNETAIRQLVEYGLTLNPTGLDIVKFKLWSEQNGKCA
YSLQPIEIERLLEPGYTEVDHVIPYSRSLDDSYTNKVLVLTKENREKGNRTPAEYLGLGSERWQQFETFVL
TNKQFSKKKRDRLLRLHYDENEENEFKNRNLNDTRYISRFLANFIREHLKFADSDDEQKVYTVNGRITA
HLRSRWNFNKNREESNLHHAVDAAIVACTTPSDIARVTAFYQRREQNKELSKKTDPQFPQPWPHFADEL
QARLSKNPKESIKALNLGNYDNEKLESLQPVFVSRMPKRSITGAAHQETLRRYIGIDERSGKIQTVVKKK
LSEIQLDKTGHFPMYGKESDPRTYEAIRQRLLEHNNDPKKAFQEPLYKPKKNGELGPIIRTIKIIDTTNQVI
PLNDGKTVAYNSNIVRVDVFEKDGKYYCVPIYTIDMMKGILPNKAIEPNKPYSEWKEMTEDYTFRFSLY
PNDLIRIEFPREKTIKTAVGEEIKIKDLFAYYQTIDSSNGGLSLVSHDNNFSLRSIGSRTLKRFEKYQVDVL
GNIYKVRGEKRVGVASSSHSKAGETIRPL（配列番号20）

【０３９１】

いくつかの態様では、核酸プログラム可能DNA結合タンパク質(napDNAbp)は、標準的な(NGG)PAM配列を要求しない核酸プログラム可能DNA結合タンパク質である。いくつかの態様では、napDNAbpはアルゴノートタンパク質である。かかる核酸プログラム可能DNA結合タンパク質の1つの例は、Natronobacterium gregoryiからのアルゴノートタンパク質(NgAgo)である。NgAgoはssDNAによってガイドされるエンドヌクレアーゼである。NgAgoは～24ヌクレオチドの5'リン酸化されたssDNA(gDNA)に結合してそれをその標的部位へとガイドし、gDNA部位においてDNA二本鎖切断を作製するであろう。Cas9とは対照的に、NgAgo-gDNAシステムはプロトスペーサ隣接モチーフ(PAM)を要求しない。ヌクレアーゼ不活性なNgAgo(dNgAgo)を用いることは、標的化され得る塩基を多大に拡張してもよい。NgAgoの特徴付け及び使用はGao et al.,Nat Biotechnol.,34(7):768-73(2016),PubMed PMID:27136078;Swarts et al.,Nature,507(7491):258-61(2014);及びSwarts et al.,Nucleic Acids Res.43(10)(2015):5120-9に記載されている。これらの夫々は参照によって本明細書に組み込まれる。Natronobacterium gregoryi Argonauteの配列は配列番号67によって提供される。

【０３９２】

開示される融合タンパク質は、次のアミノ酸配列を有する野生型Natronobacterium gregoryi Argonaute(配列番号67)と少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、又は少なくとも99%配列同一性を有するnapDNAbpドメインを含んでもよい:

【表２５】

MTVIDLDSTTTADELTSGHTYDISVTLTGVYDNTDEQHPRMSLAFEQDNGERRYITLWKNTTPKDVFTY
DYATGSTYIFTNIDYEVKDGYENLTATYQTTVENATAQEVGTTDEDETFAGGEPLDHHLDDALNETPDD
AETESDSGHVMTSFASRDQLPEWTLHTYTLTATDGAKTDTEYARRTLAYTVRQELYTDHDAAPVATDG
LMLLTPEPLGETPLDLDCGVRVEADETRTLDYTTAKDRLLARELVEEGLKRSLWDDYLVRGIDEVLSKE
PVLTCDEFDLHERYDLSVEVGHSGRAYLHINFRHRFVPKLTLADIDDDNIYPGLRVKTTYRPRRGHIVWG
LRDECATDSLNTLGNQSVVAYHRNNQTPINTDLLDAIEAADRRVVETRRQGHGDDAVSFPQELLAVEPN
THQIKQFASDGFHQQARSKTRLSASRCSEKAQAFAERLDPVRLNGSTVEFSSEFFTGNNEQQLRLLYENG
ESVLTFRDGARGAHPDETFSKGIVNPPESFEVAVVLPEQQADTCKAQWDTMADLLNQAGAPPTRSETVQ
YDAFSSPESISLNVAGAIDPSEVDAAFVVLPPDQEGFADLASPTETYDELKKALANMGIYSQMAYFDRFR
DAKIFYTRNVALGLLAAAGGVAFTTEHAMPGDADMFIGIDVSRSYPEDGASGQINIAATATAVYKDGTI
LGHSSTRPQLGEKLQSTDVRDIMKNAILGYQQVTGESPTHIVIHRDGFMNEDLDPATEFLNEQGVEYDIV
EIRKQPQTRLLAVSDVQYDTPVKSIAAINQNEPRATVATFGAPEYLATRDGGGLPRPIQIERVAGETDIET
LTRQVYLLSQSHIQVHNSTARLPITTAYADQASTHATKGYLVQTGAFESNVGFL（配列番号67）

【０３９３】
加えて、いずれかの利用可能な方法が、バリアント又は変異体Cas9タンパク質を得るか又は構築するために利用されてもよい。本明細書において用いられる用語「変異」は、別の残基によるある配列、例として核酸若しくはアミノ酸配列上の残基の置換、又はある配列上の1以上の残基の欠失若しくは挿入を指す。変異は、典型的には、元の残基、次に配列上の残基の位置及び新たに置換された残基の同一性を同定することによって本明細書に記載される。本明細書において提供されるアミノ酸置換(変異)を作るための種々の方法が当該技術分野において周知であり、例えばGreen and Sambrook,Molecular Cloning:A Laboratory Manual(4th ed.,Cold Spring Harbor Laboratory Press,Cold Spring Harbor,N.Y.(2012))によって提供される。変異は、種々のカテゴリー、例えば1塩基多型、微小重複領域、インデル、及び逆位を包含し得、決して限定することを意味されない。変異は、タンパク質活性を縮減又は廃止する変異の正常の結果である「機能喪失」変異を包含し得る。ほとんどの機能喪失変異は劣性である。なぜなら、ヘテロ接合体では、第2の染色体コピーが完全に機能的なタンパク質をコードする遺伝子の未変異のバージョンを持ち、この存在が変異の効果を補償するからである。変異は、「機能獲得」変異をもまた包摂する。これは、正常な条件下ではさもなければ存在しない異常な活性をタンパク質又は細胞に付与するものである。多くの機能獲得変異はコード領域よりもむしろ制御配列にあり、よって、いくつもの帰結を有し得る。例えば、変異は、1以上の遺伝子が間違った組織において発現されることに至り得、これらの組織は、それらが正常では欠く機能を獲得する。それらの性質ゆえに、機能獲得変異は通常は優性である。

【０３９４】
変異は部位特異的変異導入を用いて参照Cas9タンパク質上に導入され得る。当該技術分野で公知の部位特異的変異導入のより古い方法は、一本鎖DNA鋳型の単離を許すM13バクテリオファージベクター等のベクター上への変異させられるべき配列のサブクローニングに依拠する。これらの方法では、変異誘発プライマー(すなわち、変異させられるべき部位にアニールすることができるが、変異させられるべき部位に1以上のミスマッチのヌクレオチドを持つプライマー)を一本鎖鋳型にアニーリングさせ、次いで、変異誘発プライマーの3'端からスタートして鋳型の相補体を重合する。次いで、もたらされた二重鎖はホスト細菌に形質転換され、プラークが所望の変異についてスクリーニングされる。より最近では、部位特異的変異導入はPCR方法論を使用している。これらは一本鎖鋳型を要求しないという利点を有する。加えて、サブクローニングを要求しない方法が開発されている。PCRに基づく部位特異的変異導入が行われるときには、いくつかのイシューが考慮されなければならない。第1に、これらの方法では、ポリメラーゼによって導入される望まれない変異の拡張を防止するために、PCRサイクル数を縮減することが望ましい。第2に、反応中に残存する変異していない親の分子の数を縮減するために、セレクションが使用されなければならない。第3に、単一のPCRプライマーセットの使用を許すために、伸長された長さのPCR法が好ましい。そして第4に、いくつかの熱安定性ポリメラーゼの非鋳型依存性末端伸長活性ゆえに、多くの場合には、PCRによって生成された変異体産物の平滑末端ライゲーションに先行して、端を磨く工程を手続きに組み込むことが必要である。

【０３９５】
変異は、指向性進化プロセス、例えばファージによって補助される連続的進化(PACE)又はファージによって補助される非連続的進化(PANCE)によってもまた導入されてもよい。本明細書において用いられる用語「ファージによって補助される連続的進化(PACE)」は、ファージをウイルスベクターとして使用する連続的進化を指す。PACEテクノロジーの一般概念は、例えば、2010年3月11日にWO2010/028347として公開された2009年9月8日出願の国際PCT出願PCT/US2009/056194;2012年6月28日にWO2012/088381として公開された2011年12月22日出願の国際PCT出願PCT/US2011/066747;2015年5月5日登録のU.S.出願U.S.特許No.9,023,594、2015年9月11日にWO2015/134121として公開された2015年1月20日出願の国際PCT出願PCT/US2015

/012022、及び2016年10月20日にWO2016/168631として公開された2016年4月15日出願の国際PCT出願PCT/US2016/027795に記載されている。これらの夫々の内容全体は参照によって本明細書に組み込まれる。バリアントCas9はファージによって補助される非連続的進化(PANCE)によってもまた得られてもよい。本明細書において用いられるこれは、ファージをウイルスベクターとして使用する非連続的進化を指す。PANCEは急速なin vivoの指向性進化のための単純化された技術であり、新しいE.coliホスト細胞による進化させられるべき目当ての遺伝子を含有する進化する「セレクションファージ」(SP)の連続フラスコ植え継ぎを用い、それによって、ホストE.coli内の遺伝子が一定に保たれることを許しながら、SPに含有される遺伝子は連続的に進化する。連続フラスコ植え継ぎは微生物の実験室進化のための広くアクセス可能なアプローチとして長く用をなしており、より最近では、バクテリオファージ進化のための類縁のアプローチが開発されている。PANCEシステムはPACEシステムよりも低いストリンジェンシーを特色とする。

【０３９６】

Cas9又はCas9等価物に関する上に記されている参照のいずれかは、既にそのように申し立てられていない場合には、それらの全体が参照によってここに組み込まれる。

【０３９７】

他のプログラム可能ヌクレアーゼ

本明細書に記載の種々の態様において、プライム編集因子はCas9タンパク質等のnapDNAbpを含む。これらのタンパク質は、それらがガイドRNA(又は場合に応じてPEgRNA)と複合体化するようになることによって「プログラム可能」である。これは、gRNA(又はPEgRNA)のスペーサ部分に対して相補的である配列を所有し、且つ要求されるPAM配列をもまた所有するDNA上の標的部位へとCas9タンパク質をガイドする。しかしながら、ここで想定されるある態様において、napDNAbpは、異なるタイプのプログラム可能タンパク質、例えばジンクフィンガーヌクレアーゼ又は転写活性化因子様エフェクターヌクレアーゼ(TALEN)によって置換されてもよい。

【０３９８】

適切なヌクレアーゼは、必ずしも核酸標的化分子(ガイドRNA等)によって「プログラム」される必要はなく、むしろ、特にヌクレアーゼ等のDNA結合ドメインの特異性を定義することによってプログラムされてもよいことが企図される。ちょうどnapDNAbp部分によるプライム編集のように、かかる代替的なプログラム可能ヌクレアーゼは、標的DNAの1つの鎖のみがカットされるようにして修飾されるということが好ましい。換言すると、プログラム可能ヌクレアーゼは好ましくはニッカーゼとして機能するべきである。ひとたびプログラム可能ヌクレアーゼが選択されると(例として、ZFN又はTALEN)、次いで、それがプライム編集様機序に従って作動することを許すように、追加の機能性がシステム上に操作されてもよい。例えば、プログラム可能ヌクレアーゼは(例として、化学的リンカーを介して)RNA又はDNA伸長アームをそれにカップリングすることによって修飾されてもよく、伸長アームはプライマー結合部位(PBS)及びDNA合成鋳型を含む。プログラム可能ヌクレアーゼは(例として、化学的又はアミノ酸リンカーを介して)ポリメラーゼにもまたカップリングされてもよい。これの性質は、伸長アームがDNA又はRNAであるかどうかに依存するであろう。RNA伸長アームのケースでは、ポリメラーゼはRNA依存性DNAポリメラーゼであり得る(例として逆転写酵素)。DNA伸長アームのケースでは、ポリメラーゼはDNA依存性DNAポリメラーゼであり得る(例として、Pol I、Pol II、若しくはPol IIIを包含する原核生物ポリメラーゼ、又はPol a、Pol b、Pol g、Pol d、Pol e、若しくはPol zを包含する真核生物ポリメラーゼ)。システムは、丸ごととしての反応を容易化するために、プログラム可能ヌクレアーゼへの融合体として追加又はトランスで追加される他の機能性をもまた包含してもよい(例として、(a)カットされた部位においてDNAをほどいて、プライマーとして利用可能な3'端を有するカットされた鎖を作るためのヘリカーゼ、(b)カットされた鎖上の内因性の鎖を除去することを助けて、合成された鎖による内因性の鎖の置き換えの方に反応を推進するためのFEN1、又は(c)

非編集鎖の有利な細胞性修復によって合成修復の組み込みを推進することを助けてもよい、対向する鎖上の第2部位ニックを作り出すためのnCas9:gRNA複合体)。napDNAbpによるプライム編集と類縁の様式で、別様にプログラム可能ヌクレアーゼによるかかる複合体は、目当ての編集を持つDNAの新たに合成された置き換え鎖を合成し、次いで永久的にDNAの標的部位上に組み入れるために用いられ得る。

【０３９９】

好適な代替的なプログラム可能ヌクレアーゼは当該技術分野で周知であり、これらは、DNAの標的部位に選択的に結合するようにプログラムされ得る代替的なプライム編集因子システムを構築するために、napDNAbp:gRNA複合体の代わりに用いられてもよい。且つ、これらは、ポリメラーゼとプライマー結合部位及びDNA合成鋳型を含むRNA又はDNA伸長アームとを特定のニック部位へと共局在させるために、上に記載されている様式で更に修飾され得る。例えば、転写活性化因子様エフェクターヌクレアーゼ(TALEN)が、プログラム可能ヌクレアーゼとして、本明細書に記載のプライム編集法及び組成物に用いられてもよい。TALENは、TALエフェクターDNA結合ドメインをDNA切断ドメインに融合することによって生成される人工の制限酵素である。これらの試薬は効率的な、プログラム可能、且つ特異的なDNA切断を可能化し、in situのゲノム編集のための強力なツールを表す。転写活性化因子様エフェクター(TALE)は、事実上いずれかのDNA配列に結合するように迅速に操作され得る。本明細書において用いられる用語TALENは幅広く、別のTALENからの補助なしに二本鎖DNAを切断し得るモノマーTALENを包含する。用語TALENは、同じ部位においてDNAを切断するために一緒に働くように操作されているTALENのペアの1つ又は両方のメンバーを指すためにもまた用いられる。一緒に働くTALENは左TALEN及び右TALENと呼ばれてもよい。これはDNAの掌性を参照している。米国第12/965,590号;米国第13/426,991号(米国特許第8,450,471号);米国第13/427,040号(米国特許第8,440,431号);米国第13/427,137号(米国特許第8,440,432号);及び米国第13/738,381号を見よ。これらの全てはそれらの全体が参照によって本明細書に組み込まれる。加えて、TALENはWO2015/027134、US 9,181,535、Boch et al.,「Breaking the Code of DNA Binding Specificity of TAL-Type III Effectors」,Science,vol.326,pp.1509-1512(2009),Bogdanove et al.,TAL Effectors:Customizable Proteins for DNA Targeting,Science,vol.333,pp.1843-1846(2011),Cade et al.,「Highly efficient generation of heritable zebrafish gene mutations using homo-and heterodimeric TALENs」,Nucleic Acids Research,vol.40,pp.8001-8010(2012),及びCermak et al.,「Efficient design and assembly of custom TALEN and other TAL effector-based constructs for DNA targeting」,Nucleic Acids Research,vol.39,No.17,e82(2011)に記載されている。これらの夫々は参照によって本明細書に組み込まれる。

【０４００】

ジンクフィンガーヌクレアーゼはまた、Cas9ニッカーゼ等のnapDNAbpの代わりに、本明細書に開示されるプライム編集方法及び組成物で使用するための代替的なプログラム可能ヌクレアーゼとして使用されてもよい。TALENSと同様に、ZFNタンパク質は、それらがニッカーゼとして機能するように、すなわち、本明細書に記載の方法及び組成物においてプライム編集因子で使用されるnapDNAbpと同様の方法で標的DNAの1本の鎖のみを切断するようにZFNを操作するように修飾されてもよい。ZFNタンパク質は、当該技術分野において、例えば、Carroll et al.,「Genome Engineering with Zinc-Finger Nucleases,」Genetics,Aug 2011,Vol.188:773-782;Durai et al.,「Zinc finger nucleases:custom-designed molecular scissors for genome engineering of plant and mammalian cells,」Nucleic Acids Res,2005,Vol.33:5978-90;及びGaj et al.,「ZFN,TALEN,and CRISPR/Cas-based methods for genome engineering,」Trends Biotechnol.2013,Vol.31:397-405(これらの各々はその全体が参照されることによって本明細書に組み込まれる)に広範囲に記載されている。

【０４０１】
プライム編集因子:ポリメラーゼドメイン(例として、逆転写酵素)
本開示は、標的部位のプライム編集を行いながらDNAミスマッチ修復経路を阻害することによって、改善された編集効率及び/又は低減されたインデル形成を有するプライム編集のための組成物及び方法を提供する。したがって、本開示は、プライム編集によって核酸分子を編集するための方法であって、核酸分子をプライム編集因子、pegRNA、及びDNAミスマッチ修復経路の阻害剤と接触させ、それによって編集効率を高め、及び/又はインデル形成を低下させて、標的部位に核酸分子に対する1つ以上の修飾をインストールすることを伴う、方法を提供する。本開示は更に、napDNAbpをコードする核酸配列、ポリメラーゼ、及びDNAミスマッチ修復経路の阻害剤を含むプライム編集によってDNA標的部位を編集するためのポリヌクレオチドを提供し、ここでnapDNAbp及びポリメラーゼは、編集効率の向上及び/又はインデル形成の低下を伴ってDNA標的部位に1つ以上の修飾をインストールするpegRNAの存在下で可能である。したがって、本明細書に記載される方法及び組成物は、ポリメラーゼ(例として、逆転写酵素)を含んでもよいプライム編集因子を利用する。
【０４０２】
様々な態様では、本明細書に開示される方法及び組成物で使用されるプライム編集因子は、napDNAbp又は他のプログラム可能ヌクレアーゼとの融合タンパク質として提供され得るか、又はトランスで提供され得るポリメラーゼ(例として、逆転写酵素等のDNA依存性DNAポリメラーゼ又はRNA依存性DNAポリメラーゼ)又はそのバリアントを包含する。
【０４０３】
本明細書に開示される方法及び組成物を用いて、任意のポリメラーゼがプライム編集因子で使用されてもよい。ポリメラーゼは野生型ポリメラーゼ、機能的フラグメント、変異体、バリアント、又は短縮されたバリアント、及び同類であってもよい。ポリメラーゼは、真核、原核、古細菌、若しくはウイルス生物からの野生型ポリメラーゼを包含してもよく、及び/又はポリメラーゼは遺伝子工学、変異導入、指向性進化に基づくプロセスによって修飾されてもよい。ポリメラーゼはT7 DNAポリメラーゼ、T5 DNAポリメラーゼ、T4 DNAポリメラーゼ、KlenowフラグメントDNAポリメラーゼ、DNAポリメラーゼIII、及び同類を包含してもよい。ポリメラーゼはまた、熱安定性であってもよく、Taq、Tne、Tma、Pfu、Tfl、Tth、Stoffelフラグメント、VENT(登録商標)及びDEEPVENT(登録商標)DNAポリメラーゼ、KOD、Tgo、JDF3、並びにそれらの変異体、バリアント、及び誘導体を包含してもよい(米国特許第5,436,149号;米国特許第4,889,818号;米国特許第4,965,185号;米国特許第5,079,352号;米国特許第5,614,365号;米国特許第5,374,553号;米国特許第5,270,179号;米国特許第5,047,342号;米国特許第5,512,462号;WO 92/06188;WO 92/06200;WO 96/10640;Barnes,W.M.,Gene 112:29-35(1992);Lawyer,F.C.,et al.,PCR Meth.Appl.2:275-287(1993);Flaman,J.-M,et al.,Nuc.Acids Res.22(15):3259-3260(1994)(これらの各々は参照により本明細書に組み込まれる)を参照)。より長い核酸分子(例として、長さが約3-5Kbよりも長い核酸分子)の合成には、少なくとも2つのDNAポリメラーゼが使用され得る。ある態様において、ポリメラーゼの1つは3'エキソヌクレアーゼ活性を実質的に欠き得、他は3'エキソヌクレアーゼ活性を有してもよい。かかるペアリングは同じか又は異なるポリメラーゼを包含してもよい。3'エキソヌクレアーゼ活性を実質的に欠くDNAポリメラーゼの例は、Taq、Tne(exo-)、Tma(exo-)、Pfu(exo-)、Pwo(exo-)、exo-KOD、及びTth DNAポリメラーゼ、並びにそれらの変異体、バリアント、及び誘導体を包含するが、これらに限定されない。
【０４０４】
好ましくは、本明細書に開示の方法及び組成物で利用されるプライム編集因子に使用可能なポリメラーゼは「鋳型依存性」ポリメラーゼである(なぜなら、ポリメラーゼは、プライム編集の間に合成中のDNA鎖の配列を規定するためにはDNA合成鋳型に依拠するこ

とを意図されるからである。本明細書において用いられる用語「鋳型DNA分子」は、相補的な核酸鎖がDNAポリメラーゼによって例えばPEgRNAのDNA合成鋳型のプライマー伸長反応によって次いで合成される核酸の鎖を指す。

【０４０５】

本明細書において用いられる用語「鋳型依存的様式」は、プライマー分子の鋳型依存的伸長(例として、DNAポリメラーゼによるDNA合成)を伴うプロセスを指すことを意図される。用語「鋳型依存的様式」は、ポリヌクレオチドの新たに合成される鎖の配列が相補的な塩基対形成の周知のルールによって記述されるRNA又はDNAのポリヌクレオチド合成を指す(例えば、Watson,J.D.et al.,In:Molecular Biology of the Gene,4th Ed.,W.A.Benjamin,Inc.,Menlo Park,Calif.(1987)を参照)。用語「相補的」は、塩基対形成による2つのポリヌクレオチド鎖の領域間の又は2つのヌクレオチド間の配列相補性の幅広い概念を指す。アデニンヌクレオチドは、チミン又はウラシルであるヌクレオチドと特異的な水素結合を形成する(「塩基対形成する」)ことができるということが公知である。類似に、シトシンヌクレオチドは、グアニンヌクレオチドと塩基対形成することができるということが公知である。そのため、プライム編集のケースでは、DNA合成鋳型に対してプライム編集因子のポリメラーゼによって合成されるDNAの一本鎖は、DNA合成鋳型の配列に対して「相補的」であると言われるということが言われ得る。

【０４０６】

A.例示のポリメラーゼ

様々な態様において、本明細書中に記載される方法及び組成物において利用されるプライム編集因子はポリメラーゼを含む。本開示は、いずれかの天然に存在する生物若しくはウイルスから得られるか、又は市販の若しくは非市販のソースから得られるいずれかの野生型ポリメラーゼを企図する。加えて、プライム編集因子に使用可能なポリメラーゼは、いずれかの天然に存在する変異体ポリメラーゼ、操作された変異体ポリメラーゼ、又は他のバリアントポリメラーゼを包含し得、機能を保持する短縮されたバリアントを包含する。本明細書において使用可能なポリメラーゼは、特定のアミノ酸置換、例えば具体的に本明細書に開示のものを含有するようにもまた操作されてもよい。特定の好ましい態様において、本開示の方法及び組成物において利用されるプライム編集因子において使用可能なポリメラーゼは、鋳型ベースのポリメラーゼであり、すなわち、それらは鋳型依存的様式でヌクレオチド配列を合成する。

【０４０７】

ポリメラーゼは、ヌクレオチド鎖を合成する酵素であり、本明細書に記載の方法及び組成物で利用されるプライム編集因子システムに関連して使用されてもよい。ポリメラーゼは好ましくは「鋳型依存性」ポリメラーゼである(すなわち、鋳型鎖のヌクレオチド塩基の順序に基づいてヌクレオチド鎖を合成するポリメラーゼ)。ある種の構成では、ポリメラーゼは「鋳型非依存性」でもまたあり得る(すなわち、鋳型鎖の要件なしにヌクレオチド鎖を合成するポリメラーゼ)。ポリメラーゼは更に「DNAポリメラーゼ」又は「RNAポリメラーゼ」としてもまた類別されてもよい。種々の態様において、プライム編集因子システムはDNAポリメラーゼを含む。種々の態様において、DNAポリメラーゼは「DNA依存性DNAポリメラーゼ」であり得る(すなわち、それによると、鋳型分子はDNAの鎖である)。かかるケースでは、DNA鋳型分子はPEgRNAであり得、伸長アームはDNAの鎖を含む。かかるケースでは、PEgRNAはキメラ又はハイブリッドPEgRNAと呼ばれてもよく、これはRNA部分(すなわち、スペーサ及びgRNAコアを包含するガイドRNA構成要素)とDNA部分(すなわち伸長アーム)とを含む。種々の他の態様において、DNAポリメラーゼは「RNA依存性DNAポリメラーゼ」であり得る(すなわち、それによると、鋳型分子はRNAの鎖である)。かかるケースでは、PEgRNAはRNAであり、すなわちRNA伸長を包含する。用語「ポリメラーゼ」はまた、ヌクレオチドの重合を触媒する酵素を指してもよい(すなわちポリメラーゼ活性)。一般的に、酵素は、ポリヌクレオチド鋳型配列にアニーリングしたプライマー(例として、PEgRNAのプライマー結合部位にアニーリングしたプライマー配列等)の3'端において合成を開始し、鋳型鎖の5'端の方へ進むであろう。「D

NAポリメラーゼ」はデオキシヌクレオチドの重合を触媒する。DNAポリメラーゼを参照して本明細書において用いられる用語DNAポリメラーゼは、「その機能的フラグメント」を包含する。「その機能的フラグメント」は、少なくとも1つのセットの条件下においてはポリヌクレオチドの重合を触媒する能力を保持する、ポリメラーゼのアミノ酸配列全体未満を包摂する野生型又は変異体DNAポリメラーゼのいずれかの部分を指す。かかる機能的フラグメントは別個の実態として存在し得てもよいか、又はそれは融合タンパク質等のより大きいポリペプチドの構成要素であってもよい。

【０４０８】

いくつかの態様では、ポリメラーゼはバクテリオファージからであり得る。バクテリオファージDNAポリメラーゼは5'→3'のエキソヌクレアーゼ活性を一般的に欠いている。なぜなら、この活性は別個のポリペプチドによってコードされるからである。好適なDNAポリメラーゼの例はT4、T7、及びファイ29 DNAポリメラーゼである。市販で利用可能な酵素は:T4(多くのソース、例としてEpicentreから利用可能)及びT7(多くのソース、例として未修飾についてはEpicentre及び3'→5'のエキソT7「Sequenase」DNAポリメラーゼについてはUSBから利用可能)である。

【０４０９】

他の態様、ポリメラーゼは古細菌ポリメラーゼである。古細菌で同定されているDNAポリメラーゼの2つの異なるクラスがある:1.ファミリーB/pol I型(Pyrococcus furiosus由来のPfuのホモログ)及び2.pol II型(P.furiosus DP1/DP2 2-サブユニットポリメラーゼのホモログ)。両クラスからのDNAポリメラーゼは、関連する5'→3'のエキソヌクレアーゼ活性を天然に欠くことと、3'→5'のエキソヌクレアーゼ(プルーフリーディング)活性を所有することとが示されている。好適なDNAポリメラーゼ(pol I又はpol II)は、所望のアッセイ温度に類似である最適な成長温度を有する古細菌に由来され得る。熱安定性古細菌DNAポリメラーゼはPyrococcus種(furiosus、sp.GB-D、woesii、abysii、horikoshii)、Thermococcus種(kodakaraensis KOD1、litoralis、sp.9 degrees North-7、sp.JDF-3、gorgonarius)、Pyrodictium occultum、及びArchaeoglobus fulgidusから単離される。

【０４１０】

ポリメラーゼはまた、ユーバクテリウム種からであってもよいユーバクテリウムDNAポリメラーゼの3つのクラス、pol I、II、及びIIIがある。Pol I DNAポリメラーゼファミリーの酵素は5'→3'のエキソヌクレアーゼ活性を所有し、ある種のメンバーは3'→5'のエキソヌクレアーゼ活性をもまた発揮する。Pol II DNAポリメラーゼは5'→3'のエキソヌクレアーゼ活性を天然に欠くが、3'→5'のエキソヌクレアーゼ活性を発揮する。Pol III DNAポリメラーゼは細胞の主要な複製DNAポリメラーゼを表し、複数のサブユニットから成る。pol III触媒サブユニットは5'→3'のエキソヌクレアーゼ活性を欠くが、いくつかのケースでは、3'→5'のエキソヌクレアーゼ活性が同じポリペプチド上に位置付けされる。

種々の市販で利用可能なPol I DNAポリメラーゼがあり、これらのいくつかは5'→3'のエキソヌクレアーゼ活性を縮減又は廃止するように修飾されている。

【０４１１】

好適な熱安定性pol I DNAポリメラーゼは、Thermus種及びThermotoga maritima、例えばThermus aquaticus(Taq)、Thermus thermophilus(Tth)、及びThermotoga maritima(Tma UlTma)を包含する種々の好熱ユーバクテリウムから単離され得る。上に列記されているものに関係する追加のユーバクテリウムはThermophilic Bacteria(Kristjansson,J.K.,ed.)CRC Press,Inc.,Boca Raton,Fla.,1992に記載されている。

【０４１２】

本発明は、更に、米国特許第5,677,152号、第6,479,264号、及び第6,183,998号に開示されている方法に従って化学的に修飾されているキメラ又は非キメラDNAポリメラーゼを可能にする。これらの内容はそれらの全体が参照によってここに組み込まれる。

上に列記されているものに関係する追加の古細菌DNAポリメラーゼは次の参照に記載されている:Archaea:A Laboratory Manual(Robb,F.T.and Place,A.R.,eds.),Cold Spring Harbor Laboratory Press,Cold Spring Harbor,N.Y.,1995及びThermophilic Bacteria(Kristjansson,J.K.,ed.)CRC Press,Inc.,Boca Raton,Fla.,1992.

【０４１３】

B.例示の逆転写酵素

様々な態様では、本明細書に記載の方法及び組成物で利用されるプライム編集因子は、ポリメラーゼとして逆転写酵素を含む。本開示は、いずれかの天然に存在する生物若しくはウイルスから得られるか又は市販の若しくは非市販のソースから得られるいずれかの野生型逆転写酵素を企図する。加えて、本開示の方法及び組成物で利用されるプライム編集因子に使用可能な逆転写酵素は、いずれかの天然に存在する変異体RT、操作された変異体RT、又は他のバリアントRTを包含し得、機能を保持する短縮されたバリアントを包含する。RTは、特定のアミノ酸置換、例えば具体的に本明細書に開示のものを含有するようにもまた操作されてもよい。

【０４１４】

逆転写酵素は多機能酵素であり、典型的には、RNA及びDNA依存性DNA重合活性、並びにRNA-DNAハイブリッド中のRNAの切断を触媒するRNaseH活性を包含する3つの酵素活性を有する。逆転写酵素のいくつかの変異体は、mRNAの意図されない損傷を防止するためにRNaseH部分を不能化している。mRNAを鋳型として用いて相補的なDNA(cDNA)を合成するこれらの酵素は、RNAウイルスにおいて最初に同定された。続いて逆転写酵素は直接的にウイルス粒子、細胞、又は組織から単離及び精製された(例として、Kacian et al.,1971,Biochim.Biophys.Acta 46:365-83;Yang et al.,1972,Biochem.Biophys.Res.Comm.47:505-11;Gerard et al.,1975,J.Virol.15:785-97;Liu et al.,1977,Arch.Virol.55 187-200;Kato et al.,1984,J.Virol.Methods 9:325-39;Luke et al.,1990,Biochem.29:1764-69及びLe Grice et al.,1991,J.Virol.65:7004-07(これらの各々は参照により組み込まれる)を参照)。より最近では、改善された特性、例えば熱安定性、忠実性、及び活性を求めて、変異体及び融合タンパク質が作成されている。当該技術分野で公知であるか又は当該技術分野で公知の方法を用いて作られ得る逆転写酵素の野生型、バリアント、及び/又は変異体形態のいずれかは、本明細書において企図される。

【０４１５】

逆転写酵素(RT)遺伝子(又はそれに含有される遺伝情報)はいくつもの異なるソースから得られ得る。例えば、遺伝子は、レトロウイルスに感染している真核細胞から、又はレトロウイルスゲノム全体若しくはそれの部分どちらかを含有するいくつものプラスミドから得られてもよい。加えて、RT遺伝子を含有するメッセンジャーRNA様のRNAがレトロウイルスから得られ得る。RTのソースの例は、モロニーマウス白血病ウイルス(M-MLV又はMLVRT);ヒトT細胞白血病ウイルス1型(HTLV-1);ウシ白血病ウイルス(BLV);ラウス肉腫ウイルス(RSV);ヒト免疫不全ウイルス(HIV);Saccharomycesを包含する酵母、Neurospora、Drosophila;霊長類;及び齧歯類を包含するが、これらに限定されない。例えば、Weiss,et al.,米国特許第4,663,290号(1987);Gerard,G.R.,DNA:271-79(1986);Kotewicz,M.L.,et al.,Gene 35:249-58(1985);Tanese,N.,et al.,Proc.Natl.Acad.Sci.(USA):4944-48(1985);Roth,M.J.,at al.,J.Biol.Chem.260:9326-35(1985);Michel,F.,et al.,Nature 316:641-43(1985);Akins,R.A.,et al.,Cell 47:505-16(1986),EMBO J.4:1267-75(1985);及びFawcett,D.F.,Cell 47:1007-15(1986)(これらの各々はその全体が参照されることによって本明細書に組み込まれる)を参照。

【０４１６】

野生型RT

プライム編集因子による使用のための例示の酵素は、M-MLV逆転写酵素及びRSV逆転

写酵素を包含し得るが、これらに限定されない。逆転写酵素活性を有する酵素は市販で利用可能である。ある態様において、逆転写酵素は、プライム編集因子システムの他の構成要素に対してトランスで提供される。つまり、逆転写酵素は、個々の構成要素として、すなわちnapDNAbpとの融合タンパク質としてではなく、発現又は別様に提供される。

【０４１７】

当業者は、野生型逆転写酵素が(モロニーマウス白血病ウイルス(M-MLV);ヒト免疫不全ウイルス(HIV)逆転写酵素、及びトリ白血病・肉腫ウイルス(ASLV)逆転写酵素を包含するが、これらに限定されず、これはラウス肉腫ウイルス(RSV)逆転写酵素、トリ骨髄芽球症ウイルス(AMV)逆転写酵素、トリ赤芽球症ウイルス(AEV)ヘルパーウイルスMCAV逆転写酵素、トリ骨髄球腫症ウイルスMC29ヘルパーウイルスMCAV逆転写酵素、トリ細網内皮症ウイルス(REV-T)ヘルパーウイルスREV-A逆転写酵素、トリ肉腫ウイルスUR2ヘルパーウイルスUR2AV逆転写酵素、トリ肉腫ウイルスY73ヘルパーウイルスYAV逆転写酵素、ラウス随伴ウイルス(RAV)逆転写酵素、及び骨髄芽球症ウイルス随伴ウイルス(MAV)逆転写酵素を包含するが、これらに限定されない)、本明細書に記載の対象の方法及び組成物に好適に用いられてもよいということを認識するであろう。

【０４１８】

例示の野生型RT酵素は次の通りである:

【表２６－１】

説明	配列
逆転写酵素 (M-MLV RT) 野生型 モロニーマウス 白血病ウイルス PE1(本明細書に 開示される プライム編集因子 1融合タンパク質) に使用される	TLNIEDEYRLHETSKEPDVSLGSTWLSDFPQAWAETGGMGLAVRQAPLIIPLKATST PVSIKQYPMSQEARLGIKPHIQRLLDQGILVPCQSPWNTPLLPVKKPGTNDYRPVQD LREVNKRVEDIHPTVPNPYNLLSGLPPSHQWYTVLDLKDAFFCLRLHPTSQPLFAFE WRDPEMGISGQLTWTRLPQGFKNSPTLFDEALHRDLADFRIQHPDLILLQYVDDLL LAATSELDCQQGTRALLQTLGNLGYRASAKKAQICQKQVKYLGYLLKEGQRWLT EARKETVMGQPTPKTPRQLREFLGTAGFCRLWIPGFAEMAAPLYPLTKTGTLFNW GPDQQKAYQEIKQALLTAPALGLPDLTKPFELFVDEKQGYAKGVLTQKLGPWRRP VAYLSKKLDPVAAGWPPCLRMVAAIAVLTKDAGKLTMGQPLVILAPHAVEALVK QPPDRWLSNARMTHYQALLLDTDRVQFGPVVALNPATLLPLPEEGLQHNCLDILA EAHGTRPDLTDQPLPDADHTWYTDGSSLLQEGQRKAGAAVTTETEVIWAKALPAG TSAQRAELIALTQALKMAEGKKLNVYTDSRYAFATAHIHGEIYRRRGLLTSEGKEI KNKDEILALLKALFLPKRLSIIHCPGHQKGHSAEARGNRMADQAARKAAITETPDT STLLIENSSP(配列番号81)
逆転写酵素 モロニーマウス 白血病ウイルス	AFPLERPDWDYTTQAGRNHLVHYRQLLLAGLQNAGRSPTNLAKVKGITQGPNESP SAFLERLKEAYRRYTPYDPEDPGQETNVSMSFIWQSAPDIGRKLGRLEDLKSKTLG DLVREAEKIFNKRETPEEREERIRRETEEKEERRRTVDEQKEKERDRRRHREMSKLL ATVVIGQEQDRQEGERKRPQLDKDQCAYCKEKGHWAKDCPKKPRGPRGPRPQTS

【表２６－２】

説明	配列
REF SEQ. AAA66622.1	LLTLGDXGGQGQDPPPEPRITLKVGGQPVTFLVDTGAQHSVLTQNPGPLSDKSAW VQGATGGKRYRWTTDRKVHLATGKVTHSFLHVPDCPYPLLGRDLLTKLKAQIHFE GSGAQVVGPMGQPLQVLTLNIEDEYRLHETSKEPDVSLGFTWLSDFPQAWAESGG MGLAVRQAPLIIPLKATSTPVSIKQYPMSQEARLGIKPHIQRLLDQGILVPCQSPWNT PLLPVKKPGTNDYRPVQDLREVNKRVEDIHPTVPNPYNLLSGLPPSHQWYTVLDLK DAFFCLRLHPTSQPLFAFEWRDPEMGISGQLTWTRLPQGFKNSPTLFDEALHRDLA DFR(配列番号69)
逆転写酵素 ネコ白血病ウイルス REF SEQ. NP955579.1	TLQLEEEYRLFEPESTQKQEMDIWLKNFPQAWAETGGMGTAHCQAPVLIQLKATA TPISIRQYPMPHEAYQGIKPHIRRMLDQGILKPCQSPWNTPLLPVKKPGTEDYRPVQ DLREVNKRVEDIHPTVPNPYNLLSTLPPSHPWYTVLDLKDAFFCLRLHSESQLLFAF EWRDPEIGLSGQLTWTRLPQGFKNSPTLFDEALHSDLADFRVRYPALVLLQYVDDL LLAAATRTECLEGTKALLETLGNKGYRASAKKAQICLQEVTYLGYSLKDGQRWLT KARKEAILSIPVPKNSRQVREFLGTAGYCRLWIPGFAELAAPLYPLTRPGTLFQWGT EQQLAFEDIKKALLSSPALGLPDITKPFELFIDENSGFAKGVLVQKLGPWKRPVAYL SKKLDTVASGWPPCLRMVAAIAILVKDAGKLTLGQPLTILTSHPVEALVRQPPNKW LSNARMTHYQAMLLDAERVHFGPTVSLNPATLLPLPSGGNHHDCLQILAETHGTRP DLTDQPLPDADLTWYTDGSSFIRNGEREAGAAVTTESEVIWAAPLPPGTSAQRAELI ALTQALKMAEGKKLTVYTDSRYAFATTHVHGEIYRRRGLLTSEGKEIKNKNEILAL LEALFLPKRLSIIHCPGHQKGDSPQAKGNRLADDTAKKAATETHSSLTVL 配列番号70)
逆転写酵素 HIV-1 RT、鎖A REF SEQ.ITL3-A	PISPIETVPVKLKPGMDGPKVKQWPLTEEKIKALVEICTEMEKEGKISKIGPENPYNT PVFAIKKKDSTKWRKLVDFRELNKRTQDFWEVQLGIPHPAGLKKKKSVTVLDVGD AYFSVPLDEDFRKYTAFTIPSINNETPGIRYQYNVLPQGWKGSPAIFQSSMTKILEPF RKQNPDIVIYQYMDDLYVGSDLEIGQHRTKIEELRQHLLRWGLTTPDKKHQKEPPF LWMGYELHPDKWTVQPIVLPEKDSWTVNDIQKLVGKLNWASQIYPGIKVRQLXK LLRGTKALTEVIPLTEEAELELAENREILKEPVHGVYYDPSKDLIAEIQKQGQGQWT YQIYQEPFKNLKTGKYARMRGAHTNDVKQLTEAVQKITTESIVIWGKTPKFKLPIQ KETWETWWTEYWQATWIPEWEFVNTPPLVKLWYQLEKEPIVGAETFYVDGAANR ETKLGKAGYVTNRGRQKVVTLTDTTNQKTELQAIYLALQDSGLEVNIVTDSQYAL GIIQAQPDQSESELVNQIIEQLIKKEKVYLAWVPAHKGIGGNEQVDKLVSAGIRKV (配列番号71) 参照により組み込まれるMartinelli et al.,Virology,1990,174(1): 135-144を参照されたい
逆転写酵素 HIV-1 RT、鎖B REF SEQ.ITL3-B	PISPIETVPVKLKPGMDGPKVKQWPLTEEKIKALVEICTEMEKEGKISKIGPENPYNT PVFAIKKKDSTKWRKLVDFRELNKRTQDFWEVQLGIPHPAGLKKKKSVTVLDVGD AYFSVPLDEDFRKYTAFTIPSINNETPGIRYQYNVLPQGWKGSPAIFQSSMTKILEPF RKQNPDIVIYQYMDDLYVGSDLEIGQHRTKIEELRQHLLRWGLTTPDKKHQKEPPF LWMGYELHPDKWTVQPIVLPEKDSWTVNDIQKLVGKLNWASQIYPGIKVRQLCKL LRGTKALTEVIPLTEEAELELAENREILKEPVHGVYYDPSKDLIAEIQKQGQGQWTY QIYQEPFKNLKTGKYARMRGAHTNDVKQLTEAVQKITTESIVIWGKTPKFKLPIQK ETWETWWTEYWQATWIPEWEFVNTPPLVKLWYQLEKEPIVGAETF (配列番号72) 参照により組み込まれる、Stammers et al.,J.Mol. Biol.,1994,242(4): 586-588を参照されたい
逆転写酵素 ラウス肉腫ウイルスRT REF SEQ.ACL14945	TVALHLAIPLKWKPNHTPVWIDQWPLPEGKLVALTQLVEKELQLGHIEPSLSCWNT PVFVIRKASGSYRLLHDLRAVNAKLVPFGAVQQGAPVLSALPRGWPLMVLDLKDC FFSIPLAEQDREAFAFTLPSVNNQAPARRFQWKVLPQGMTCSPTICQLIVGQILEPLR LKHPSLRMLHYMDDLLLAASSHDGLEAAGEEVISTLERAGFTISPDKVQKEPGVQY LGYKLGSTYAAPVGLVAEPRIATLWDVQKLVGSLQWLRPALGIPPRLRGPFYEQLR GSDPNEAREWNLDMKMAWREIVQLSTTAALERWDPALPLEGAVARCEQGAIGVL GQGLSTHPRPCLWLFSTQPTKAFTAWLEVLTLLITKLRASAVRTFGKEVDILLLPAC FRDELPLPEGILLALRGFAGKIRSSDTPSIFDIARPLHVSLKVRVTDHPVPGPTVFTDA SSSTHKGVVVWREGPRWEIKEIADLGASVQQLEARAVAMALLLWPTTPTNVVTDS

【表２６－３】

説明	配列
	AFVAKMLLKMGQEGVPSTAAAFILEDALSQRSAMAAVLHVRSHSEVPGFFTEGND VADSQATFQAYPLREAKDLHTALHIGPRALSKACNISMQQARFVVQTCPHCNSAP ALEAGVNPRGLGPLQIWQTDFTLEPRMAPRSWLAVTVDTASSAIVVTQHGRVTSV AAQHHWATVIAVLGRPKAIKTDNGSCFTSKSTREWLARWGIAHTTGIPGNSQGQA MVERANRLLKDKIRVLAEGDGFMKRIPTSKQGELLAKAMYALNHFERGENTKTPI QKHWRPTVLTEGPPVKIRIETGEWEKGWNVLVWGRGYAAVKNRDTDKVIWVPSR KVKPDIAQKDEVTKKDEASPLFA(配列番号73) 参照によって組み込まれるYasukawa et al., J. Biochem. 2009, 145(3): 315-324を参照されたい
逆転写酵素 カリフラワー モザイクウイルス RT REF SEQ. AGT42196	MMDHLLQKTQIQNQTEQVMNITNPNSIYIKGRLYFKGYKKIELHCFVDTGASLCIA SKFVIPEEHWINAERPIMVKIADGSSITINKVCRDIDLIIAGEIFHIPTVYQQESGIDFII GNNFCQLYEPFIQFTDRVIFTKDRTYPVHIAKLTRAVRVGTEGFLESMKKRSKTQQP EPVNISTNKIAILSEGRRLSEEKLFITQQRMQKIEELLEKVCSENPLDPNKTKQWMK ASIKLSDPSKAIKVKPMKYSPMDREEFDKQIKELLDLKVIKPSKSPHMAPAFLVNNE AEKRRGKKRMVVNYKAMNKATVGDAYNLPNKDELLTLIRGKKIFSSFDCKSGFW QVLLDQDSRPLTAFTCPQGHYEWNVVPFGLKQAPSIFQRHMDEAFRVFRKFCCVY VDDILVFSNNEEDHLLHVAMILQKCNQHGIILSKKKAQLFKKKINFLGLEIDEGTHK PQGHILEHINKFPDTLEDKKQLQRFLGILTYASDYIPKLAQIRKPLQAKLKENVPWK WTKEDTLYMQKVKKNLQGFPPLHHPLPEEKLIIETDASDDYWGGMLKAIKINEGT NTELICRYASGSFKAAEKNYHSNDKETLAVINTIKKFSIYLTPVHFLIRTDNTHFKSF VNLNYKGDSKLGRNIRWQAWLSHYSFDVEHIKGTDNHFADFLSREFNRVNS (配列番号74) 参照により組み込まれるFarzadfar et al., Virus Genes, 2013, 47(2): 347-356を参照されたい
逆転写酵素 KLEBSIELLA PNEUMONIA REF SEQ. RFF81513.1	MKEKISKIDKNFYTDIFIKTSFQNEFEAGGVIPPIAKNQVSTISNKNKTFYSLAHSSPH YSIQTRIEKFLLKNIPLSASSFAFRKERSYLHYLEPHTQNVKYCHLDIVSFFHSIDVNI VRDTFSVYFSDEFLVKEKQSLLDAFMASVTLTAELDGVEKTFIPMGFKSSPSISNIIF RKIDILIQKFCDKNKITYTRYADDLLFSTKKENNILSSTFFINEISSILSINKFKLNKSK YLYKEGTISLGGYVIENILKDNSSGNIRLSSSKLNPLYKALYEIKKGSSSKHICIKVFN LKLKRFIYKKNKEKFEAKFYSSQLKNKLLGYRSYLLSFVIFHKKYKCINPIFLEKCVF LISEIESIMNRKF(配列番号75)
逆転写酵素 ESCHERICHIA COLI RT REF SEQ. TGH57013	MKITSNNVTAVINGKGWHSINWKKCHQHVKTIQTRIAKAACNQQWRTVGRLQRL LVRSFSARALAVKRVTENSGRKTPGVDGQIWSTPESKWEAIFKLRRKGYKPLPLKR VFIPKSNGKKRPLGIPVMLDRAMQALHLLGLEPVSETNADHNSYGFRPARCTADAI QQVCNMYSSRNASKWVLEGDIKGCFEHISHEWLLENIPMDKQILRNWLKAGIIEKS IFSKTLSGTPQGGIISPVLANMALDGLERLLQNRFGRNRLI(配列番号76)
逆転写酵素 BACILLUS SUBTILIS RT REF SEQ. QBJ66766	MSKIKINYEKYHIKPFPHFDQRIKVNKKVKENLQNPFYIAAHSFYPFIHYKKISYKFK NGTLSSPKERDIFYSGHMDGYIYKHYGEILNHKYNNTCIGKGIDHVSLAYRNNKMG KSNIHFAAEVINFISEQQQAFIFVSDFSSYFDSLDHAILKEKLIEVLEEQDKLSKDWW NVFKHITRYNWVEKEEVISDLECTKEKIARDKKSRERYYTPAEFREFRKRVNIKSND TGVGIPQGTAISAVLANVYAIDLDQKLNQYALKYGGIYRRYSDDIIMVLPMTSDGQ DPSNDHVSFIKSVVKRNKVTMGDSKTSVLYYANNNIYEDYQRKRESKMDYLGFSF DGMTVKIREKSLFKYYHRTYKKINSINWASVKKEKKVGRKKLYLLYSHLGRNYKG HGNFISYCKKAHAVFEGNKKIESLINQQIKRHWKKIQKRLVDV(配列番号77)
EUBACTERIUM RECTALE GROUP II INTRON RT	DTSNLMEQILSSDNLNRAYLQVVRNKGAEGVDGMKYTELKEHLAKNGETIKGQL RTRKYKPQPARRVEIPKPDGGVRNLGVPTVTDRFIQQAIAQVLTPIYEEQFHDHSYG FRPNRCAQQAILTALNIMNDGNDWIVDIDLEKFFDTVNHDKLMTLIGRTIKDGDVIS IVRKYLVSGIMIDDEYEDSIVGTPQGGNLSPLLANIMLNELDKEMEKRGLNFVRYA DDCIIMVGSEMSANRVMRNISRFIEEKLGLKVNMTKSKVDRPSGLKYLGFGFYFDP

【表２６－４】

説明	配列
	RAHQFKAKPHAKSVAKFKKRMKELTCRSWGVSNSYKVEKLNQLIRGWINYFKIGS MKTLCKELDSRIRYRLRMCIWKQWKTPQNQEKNLVKLGIDRNTARRVAYTGKRIA YVCNKGAVNVAISNKRLASFGLISMLDYYIEKCVTC(配列番号78)
GEOBACILLUS STEAROTHERMOPHILUS GROUP II INTRON RT	ALLERILARDNLITALKRVEANQGAPGIDGVSTDQLRDYIRAHWSTIHAQLLAGTY RPAPVRRVEIPKPGGGTRQLGIPTVVDRLIQQAILQELTPIFDPDFSSSSFGFRPGRNA HDAVRQAQGYIQEGYRYVVDMDLEKFFDRVNHDILMSRVARKVKDKRVLKLIRA YLQAGVMIEGVKVQTEEGTPQGGPLSPLLANILLDDLDKELEKRGLKFCRYADDC NIYVKSLRAGQRVKQSIQRFLEKTLKLKVNEEKSAVDRPWKRAFLGFSFTPERKAR IRLAPRSIQRLKQRIRQLTNPNWSISMPERIHRVNQYVMGWIGYFRLVETPSVLQTIE GWIRRRLRLCQWLQWKRVRTRIRELRALGLKETAVMEIANTRKGAWRTTKTPQL HQALGKTYWTAQGLKSLTQR(配列番号79)

【０４１９】

バリアント及びエラーを起こしやすいRT

逆転写酵素は、相補的なDNA(cDNA)鎖をRNA鋳型から合成することにとって必須である。逆転写酵素は、異なる生化学的活性を発揮する別物のドメインから成る酵素である。酵素は次の通りRNA鋳型からのDNAの合成を触媒する:アニーリングしたプライマーの存在下において、逆転写酵素はRNA鋳型に結合し、重合反応を開始する。RNA依存性DNAポリメラーゼ活性が相補的なDNA(cDNA)鎖を合成し、dNTPを組み込む。RNase H活性がDNA:RNA複合体のRNA鋳型を分解する。それゆえに、逆転写酵素は、(a)RNA/DNAハイブリッドを認識及び結合する結合活性、(b)RNA依存性DNAポリメラーゼ活性、及び(c)RNase H活性を含む。加えて、逆転写酵素は、一般的に、それらの熱安定性、処理能力(dNTP組み込みの速度)、及び忠実性(又はエラー率)を包含する種々の属性を有すると見なされる。本明細書において企図される逆転写酵素バリアントは、これらの酵素活性(例として、RNA依存性DNAポリメラーゼ活性、RNase H活性、又はDNA/RNAハイブリッド結合活性)又は酵素特性(例として、熱安定性、処理能力、又は忠実性)のいずれか1以上にインパクトを及ぼすか又は変化させる、逆転写酵素のいずれかの変異を包含してもよい。かかるバリアントは、当該技術分野においてパブリックドメインにおいて利用可能、市販で利用可能であってもよいか、又は指向性進化プロセス(例として、PACE又はPANCE)を包含する変異導入の公知の方法を用いて作製されてもよい。

【０４２０】

種々の態様において、逆転写酵素はバリアント逆転写酵素であってもよい。本明細書において用いられる「バリアント逆転写酵素」は、参照配列(例として、参照野生型配列)に対して相対的に1以上の変異(単数の変異、逆位、欠失、挿入、及び再構成を包含する)を含む、いずれかの天然に存在するか又は遺伝子操作されたバリアントを包含する。RTは、RNA依存性DNAポリメラーゼ活性、リボヌクレアーゼH活性、及びDNA依存性DNAポリメラーゼ活性を包含するいくつかの活性を有してもよい。集合的に、これらの活性は酵素が一本鎖RNAを二本鎖cDNAへと変換することを可能化する。レトロウイルス及びレトロトランスポゾンでは、このcDNAは次いでホストゲノム上に取り入れし得、これから新たなRNAのコピーがホスト細胞転写によって作製され得る。バリアントRTは、これらの活性の1以上にインパクトを及ぼす変異を含んでもよい(これはこれらの活性を縮減若しくは増大させるか、又はこれはこれらの活性をすっかり消去するかどちらかである)。加えて、バリアントRTは、RTを多かれ少なかれ安定に、凝集をよりしにくくし、精製及び/若しくは検出を容易化する1以上の変異、並びに/又は特性若しくは特徴の他の(other the)修飾を含んでもよい。

【０４２１】

当業者は、他の逆転写酵素(モロニーマウス白血病ウイルス(M-MLV);ヒト免疫不全ウイルス(HIV)逆転写酵素、及びトリ白血病・肉腫ウイルス(ASLV)逆転写酵素を包含するが、これらに限定されず、これはラウス肉腫ウイルス(RSV)逆転写酵素、トリ骨髄芽球症ウイルス(AMV)逆転写酵素、トリ赤芽球症ウイルス(AEV)ヘルパーウイルスMCAV逆転

写酵素、トリ骨髄球腫症ウイルスMC29ヘルパーウイルスMCAV逆転写酵素、トリ細網内皮症ウイルス(REV-T)ヘルパーウイルスREV-A逆転写酵素、トリ肉腫ウイルスUR2ヘルパーウイルスUR2AV逆転写酵素、トリ肉腫ウイルスY73ヘルパーウイルスYAV逆転写酵素、ラウス随伴ウイルス(RAV)逆転写酵素、及び骨髄芽球症関連ウイルス(MAV)逆転写酵素を包含するが、これらに限定されない)に由来するバリアント逆転写酵素が、本明細書に記載の対象の方法及び組成物に好適に用いられてもよいということを認識するであろう。

【０４２２】

バリアントRTを調製する1つの方法は、遺伝子修飾によって(例として、野生型逆転写酵素のDNA配列を修飾することによって)である。DNA配列のランダムな及び標的化された変異を許すいくつもの方法が当該技術分野において知られている(例えば、Ausubel et.al.Short Protocols in Molecular Biology(1995)3.sup.rd Ed.John Wiley& Sons,Inc.を参照)。加えて、従来の及びPCRに基づく方法両方を包含する部位特異的変異導入のためのいくつもの市販で利用可能なキットがある。例は、QuikChange部位特異的変異導入キット(AGILENT(登録商標))、Q5(登録商標)部位特異的変異導入キット(NEW ENGLAND BIOLABS(登録商標))、及びGeneArt(商標)部位特異的変異導入システム(THERMOFISHER SCIENTIFIC(登録商標))を包含する。

【０４２３】

加えて、変異体逆転写酵素が、挿入変異又は短縮(N末端の、内部の、又はC末端の挿入又は短縮)によって当業者に公知の方法論に従って生成されてもよい。本明細書において用いられる用語「変異」は、別の残基によるある配列、例として核酸若しくはアミノ酸配列上の残基の置換、又はある配列上の1以上の残基の欠失若しくは挿入を指す。変異は、典型的には、元の残基、次に配列上の残基の位置及び新たに置換された残基の同一性を同定することによって本明細書に記載される。本明細書において提供されるアミノ酸置換(変異)を作るための種々の方法が当該技術分野において周知であり、例えばGreen and Sambrook,Molecular Cloning:A Laboratory Manual(4th ed.,Cold Spring Harbor Laboratory Press,Cold Spring Harbor,N.Y.(2012))によって提供される。変異は、種々のカテゴリー、例えば1塩基多型、微小重複領域、インデル、及び逆位を包含し得、決して限定することを意味されない。変異は、タンパク質活性を縮減又は廃止する変異の正常の結果である「機能喪失」変異を包含し得る。ほとんどの機能喪失変異は劣性である。なぜなら、ヘテロ接合体では、第2の染色体コピーが完全に機能的なタンパク質をコードする遺伝子の未変異のバージョンを持ち、この存在が変異の効果を補償するからである。変異は、「機能獲得」変異をもまた包摂する。これは、正常な条件下ではさもなければ存在しない異常な活性をタンパク質又は細胞に付与するものである。多くの機能獲得変異はコード領域よりもむしろ制御配列にあり、よって、いくつもの帰結を有し得る。例えば、変異は、1以上の遺伝子が間違った組織において発現されることに至り得、これらの組織は、それらが正常では欠く機能を獲得する。それらの性質ゆえに、機能獲得変異は通常は優性である。

【０４２４】

当該技術分野で公知の部位特異的変異導入のより古い方法は、一本鎖DNA鋳型の単離を許すM13バクテリオファージベクター等のベクター上への変異させられるべき配列のサブクローニングに依拠する。これらの方法では、変異誘発プライマー(すなわち、変異させられるべき部位にアニールすることができるが、変異させられるべき部位に1以上のミスマッチのヌクレオチドを持つプライマー)を一本鎖鋳型にアニーリングさせ、次いで、変異誘発プライマーの3'端からスタートして鋳型の相補体を重合する。次いで、もたらされた二重鎖はホスト細菌に形質転換され、プラークが所望の変異についてスクリーニングされる。

【０４２５】

より最近では、部位特異的変異導入はPCR方法論を使用している。これらは一本鎖鋳型を要求しないという利点を有する。加えて、サブクローニングを要求しない方法が開発

されている。PCRに基づく部位特異的変異導入が行われるときには、いくつかのイシューが考慮されなければならない。第1に、これらの方法では、ポリメラーゼによって導入される望まれない変異の拡張を防止するために、PCRサイクル数を縮減することが望ましい。第2に、反応中に残存する変異していない親の分子の数を縮減するために、セレクションが使用されなければならない。第3に、単一のPCRプライマーセットの使用を許すために、伸長された長さのPCR法が好ましい。そして第4に、いくつかの熱安定性ポリメラーゼの非鋳型依存性末端伸長活性ゆえに、多くの場合には、PCRによって生成された変異体産物の平滑末端ライゲーションに先行して、端を磨く工程を手続きに組み込むことが必要である。

【０４２６】

ランダム変異導入の方法が当該技術分野に存在し、これらは1以上のランダムに所在する変異を持つ変異体のパネルをもたらすであろう。次いで、変異体のかかるパネルは、所望の特性、例えば野生型逆転写酵素に対して相対的に増大した安定性を発揮するものについてスクリーニングされてもよい。

【０４２７】

ランダムな変異導入のための方法の例はいわゆる「エラーを起こしやすいPCR法」である。名称が含意する通り、方法は、DNAポリメラーゼが高忠実性組み込みを支持しない条件下において所与の配列を増幅する。エラーを起こしやすい組み込みを促す条件は異なるDNAポリメラーゼについて変わるが、当業者は所与の酵素についてかかる条件を決定してもよい。増幅の忠実性においての多くのDNAポリメラーゼの鍵の変数は、例えば緩衝液中の二価金属イオンの型及び濃度である。よって、マンガンイオンの使用及び/又はマグネシウム若しくはマンガンイオン濃度のバリエーションが、ポリメラーゼのエラー率に影響するように適用されてもよい。

【０４２８】

種々の側面では、プライム編集因子のRTは「エラーを起こしやすい」逆転写酵素バリアントであってもよい。当該技術分野において公知及び/又は利用可能であるエラーを起こしやすい逆転写酵素が用いられてもよい。いずれかの具体的な逆転写酵素のエラー率は酵素の「忠実性」の特性であり、これはそのRNA鋳型に対してDNAの鋳型によって導かれる重合の正確度を表す。高忠実性を有するRTは低いエラー率を有する。反対に、低い忠実性を有するRTは高いエラー率を有する。M-MLVに基づく逆転写酵素の忠実性は、合成される15,000～27,000ヌクレオチドに1エラーの範囲のエラー率を有することが報告される。Boutabout et al.,「DNA synthesis fidelity by the reverse transcriptase of the yeast retrotransposon Ty1,」Nucleic Acids Res,2001,29:2217-2222を参照。これは参照によって組み込まれる。それゆえに、この適用の目的には、「エラーを起こしやすい」であると考慮されるか又は「エラーを起こしやすい忠実性」を有すると考慮される逆転写酵素は、合成される15,000ヌクレオチドに1つのエラー未満であるエラー率を有するものである。

エラーを起こしやすい逆転写酵素は、出発RT酵素(例として、野生型M-MLV RT)の変異導入によってもまた作成されてもよい。変異導入の方法は限定されず、指向性進化プロセス、例えばファージによって補助される連続的進化(PACE)又はファージによって補助される非連続的進化(PANCE)を包含してもよい。本明細書において用いられる用語「ファージによって補助される連続的進化(PACE)」は、ファージをウイルスベクターとして使用する連続的進化を指す。PACEテクノロジーの一般概念は、例えば、2010年3月11日にWO2010/028347として公開された2009年9月8日出願の国際PCT出願PCT/US2009/056194;2012年6月28日にWO2012/088381として公開された2011年12月22日出願の国際PCT出願PCT/US2011/066747;2015年5月5日登録のU.S.出願U.S.特許No.9,023,594、2015年9月11日にWO2015/134121として公開された2015年1月20日出願の国際PCT出願PCT/US2015/012022、及び2016年10月20日にWO2016/168631として公開された2016年4月15日出願の国際PCT出願PCT/US2016/027795に記載されている。これらの夫々の内容全体は参照によって本明細書に組み込

まれる。

【０４２９】

エラーを起こしやすい逆転写酵素は、「ファージによって補助される非連続的進化(PANCE)」によってもまた得られてもよく、これは本明細書で使用される場合、ファージをウイルスベクターとして使用する非連続進化を指す。PANCEは急速なin vivoの指向性進化のための単純化された技術であり、新しいE.coliホスト細胞による進化させられるべき目当ての遺伝子を含有する進化する「セレクションファージ」(SP)の連続フラスコ植え継ぎを用い、それによって、ホストE.coli内の遺伝子が一定に保たれることを許しながら、SPに含有される遺伝子は連続的に進化する。連続フラスコ植え継ぎは微生物の実験室進化のための広くアクセス可能なアプローチとして長く用をなしており、より最近では、バクテリオファージ進化のための類縁のアプローチが開発されている。PANCEシステムはPACEシステムよりも低いストリンジェンシーを特色とする。

【０４３０】

他のエラーを起こしやすい逆転写酵素が文献に記載されている。これらの夫々は本明細書の方法及び組成物への使用を企図される。例えば、エラーを起こしやすい逆転写酵素は、Bebenek et al.,「Error-prone Polymerization by HIV-1 Reverse Transcriptase,」J Biol Chem,1993,Vol.268:10324-10334及びSebastian-Martin et al.,「Transcriptional inaccuracy threshold attenuates differences in RNA-dependent DNA synthesis fidelity between retroviral reverse transcriptases,」Scientific Reports,2018,Vol.8:627に記載されている。これらの夫々は参照によって組み込まれる。なお、更に、エラーを起こしやすい逆転写酵素を包含する逆転写酵素は市販のサプライヤーから得られ得、全てNEW ENGLAND BIOLABS(登録商標)からのProtoScript(登録商標)(II)逆転写酵素、AMV逆転写酵素、WarmStart(登録商標)逆転写酵素、及びM-MuLV逆転写酵素、又は全てTAKARA BIO USA,INC.(以前はCLONTECH)からのAMV逆転写酵素XL、SMARTScribe逆転写酵素、GPRウルトラピュアMMLV逆転写酵素を包含する。

【０４３１】

本明細書の開示はRNaseHドメインに変異を有する逆転写酵素をもまた企図する。上で言及されている通り、逆転写酵素の本来的な特性の1つはRNase H活性であり、これはRNA:cDNAハイブリッドのRNA鋳型を重合と同時的に切断する。RNA鋳型が全長の逆転写の完了前に分解されてもよいため、RNase H活性は長いcDNAの合成にとっては望ましくなくあり得る。おそらくは酵素のポリメラーゼ活性とのその競合を原因として、RNase H活性は逆転写効率をもまた低下させてもよい。それゆえに、本開示は修飾されたRNaseH活性を含むいずれかの逆転写酵素バリアントを企図する。

本明細書の開示は、RNA依存性DNAポリメラーゼドメインに変異を有する逆転写酵素をもまた企図する。上で言及されている通り、逆転写酵素の本来的な特性の1つはRNA依存性DNAポリメラーゼ活性である。これは、RNA:cDNAハイブリッドの鋳型RNA鎖によってコードされる新生cDNA鎖に核酸塩基を組み込む。RNA依存性DNAポリメラーゼ活性は、酵素の処理能力を増大させるか又は減少させるかどちらかのために(すなわち、その組み込み速度の観点から)増大又は減少させられ得る。それゆえに、本開示は、酵素の処理能力が未修飾のバージョンに対して相対的に増大させられるか又は減少させられるかどちらかのようにして、修飾されたRNA依存性DNAポリメラーゼ活性を含むいずれかの逆転写酵素バリアントを企図する。

【０４３２】

変改された熱安定性特徴を有する逆転写酵素バリアントもまた本明細書において企図される。逆転写酵素が高い温度に耐える能力はcDNA合成の重要な側面である。上昇した反応温度は、強い二次構造及び/又は高いGC含量を有するRNAを変性することを助け、逆転写酵素が配列を読み通すことを許す。結果として、より高い温度における逆転写は全長cDNA合成及びより高い収量を可能化し、これはプライム編集プロセスの結果としての3'フラップssDNAの改善された生成に至り得る。野生型M-MLV逆転写酵素は典型的には3

7～48℃の範囲に至適温度を有する;しかしながら、49℃、50℃、51℃、52℃、53℃、54℃、55℃、56℃、57℃、58℃、59℃、60℃、61℃、62℃、63℃、64℃、65℃、66℃、及びより高くを包含する48℃超のより高い温度において逆転写活性を許す変異が導入されてもよい。

【０４３３】

エラーを起こしやすいRT、熱安定性RT、処理能力増大RTを包含する本明細書において企図されるバリアント逆転写酵素は、変異導入又は進化プロセスを包含する種々のルーチン戦略によって操作され得る。いくつかのケースでは、バリアントは単一の変異を導入することによって産生され得る。他のケースでは、バリアントは1より多くの変異を要求してもよい。1より多くの変異を含む変異体では、所与の変異の効果は、具体的な変異体によって持たれる他の変異からは単離して、部位特異的変異導入による野生型遺伝子への同定された変異の導入によって評価されてもよい。次いで、それゆえに産生された一重変異体のスクリーニングアッセイは、その変異単独の効果の決定を許すであろう。

【０４３４】

本明細書において用いられるバリアントRT酵素は、本明細書において開示若しくは企図されるか又は当該技術分野で公知のいずれかの野生型RT又は変異体RT又はフラグメントRT又はRTの他のバリアントを包含するいずれかの参照RTタンパク質と少なくとも約70％同一、少なくとも約80％同一、少なくとも約90％同一、少なくとも約95％同一、少なくとも約96％同一、少なくとも約97％同一、少なくとも約98％同一、少なくとも約99％同一、少なくとも約99.5％同一、又は少なくとも約99.9％同一である他の「RTバリアント」をもまた包含してもよい。

【０４３５】

いくつかの態様では、RTバリアントは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、21、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、又は最高で100、又は最高で200、又は最高で300、又は最高で400、又は最高で500、又はより多くのアミノ酸変化を、参照RTと比較して有してもよい。いくつかの態様では、フラグメントが参照RTの対応するフラグメントと少なくとも約70％同一、少なくとも約80％同一、少なくとも約90％同一、少なくとも約95％同一、少なくとも約96％同一、少なくとも約97％同一、少なくとも約98％同一、少なくとも約99％同一、少なくとも約99.5％同一、又は少なくとも約99.9％同一であるようにして、RTバリアントは参照RTのフラグメントを含む。いくつかの態様では、フラグメントは、対応する野生型RT(M-MLV逆転写酵素)(例として、配列番号81)又は配列番号69-79の逆転写酵素のいずれかのアミノ酸長さの少なくとも30％、少なくとも35％、少なくとも40％、少なくとも45％、少なくとも50％、少なくとも55％、少なくとも60％、少なくとも65％、少なくとも70％、少なくとも75％、少なくとも80％、少なくとも85％、少なくとも90％、少なくとも95％同一、少なくとも96％、少なくとも97％、少なくとも98％、少なくとも99％、又は少なくとも99.5％である。

【０４３６】

いくつかの態様では、本開示は、それらの機能性を保持し、且ついずれかの本明細書に開示のRTタンパク質のフラグメントであるRTフラグメントをもまた利用してもよい。いくつかの態様では、RTフラグメントは長さが少なくとも100アミノ酸である。いくつかの態様では、フラグメントは長さが少なくとも100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、若しくは最高で600、又はより多くのアミノ酸である。

【０４３７】

なお他の態様において、本開示は、N末端若しくはC末端又は両方がある種のアミノ酸数だけ短縮されているRTバリアントをもまた利用してもよく、これは、なお十分なポリメラーゼ機能を保持する短縮バリアントをもたらす。いくつかの態様では、RT短縮バリアントは、少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11

、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、少なくとも21、少なくとも22、少なくとも23、少なくとも24、少なくとも25、少なくとも30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、又は250アミノ酸の短縮を、タンパク質のN末端の端に有する。他の態様において、RT短縮バリアントは、少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、少なくとも21、少なくとも22、少なくとも23、少なくとも24、少なくとも25、少なくとも30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、又は250アミノ酸の短縮を、タンパク質のC末端の端に有する。なお他の態様において、RT短縮バリアントは同じか又は異なる長さである短縮をN末端及びC末端の端に有する。例えば、本明細書に開示の方法及び組成物で利用されるプライム編集因子は、M-MLV逆転写酵素の短縮されたバージョンを包含してもよい。この態様では、逆転写酵素は4つの変異を含有する(D200N、T306K、W313F、T330P;PE2に存在するL603W変異は短縮を原因としてもはや存在しないということに注意)。この短縮された編集因子をコードするDNA配列は、PE2よりも522bp小さく、よって、DNA配列の送達がそのサイズを原因として難しい適用(すなわち、アデノ随伴ウイルス及びレンチウイルス送達)にとってそれを可能性として有用にする。この態様はMMLV-RT(trunc)と呼ばれ、次のアミノ酸配列を有する:

【表２７】

MMLV-RT(TRUNC)	TLNIEDEYRLHETSKEPDVSLGSTWLSDFPQAWAETGGMGLAVRQAPLIIPLK ATSTPVSIKQYPMSQEARLGIKPHIQRLLDQGILVPCQSPWNTPLLPVKKPGT NDYRPVQDLREVNKRVEDIHPTVPNPYNLLSGLPPSHQWYTVLDLKDAFFCL RLHPTSQPLFAFEWRDPEMGISGQLTWTRLPQGFKNSPTLFNEALHRDLADF RIQHPDLILLQYVDDLLLAATSELDCQQGTRALLQTLGNLGYRASAKKAQIC QKQVKYLGYLLKEGQRWLTEARKETVMGQPTPKTPRQLREFLGKAGFCRLF IPGFAEMAAPLYPLTKPGTLFNWGPDQQKAYQEIKQALLTAPALGLPDLTKP FELFVDEKQGYAKGVLTQKLGPWRRPVAYLSKKLDPVAAGWPPCLRMVAA IAVLTKDAGKLTMGQPLVILAPHAVEALVKQPPDRWLSNARMTHYQALLLD TDRVQFGPVVALNPATLLPLPEEGLQHNCLDNSRLIN(配列番号80)

【０４３８】

種々の態様において、本明細書に開示の方法及び組成物で利用されるプライム編集因子は、本明細書に記載されるRTバリアントの1つ、又はいずれかの参照Cas9バリアントと少なくとも約70％同一、少なくとも約80％同一、少なくとも約90％同一、少なくとも約95％同一、少なくとも約96％同一、少なくとも約97％同一、少なくとも約98％同一、少なくとも約99％同一、少なくとも約99.5％同一、若しくは少なくとも約99.9％同一であるそのRTバリアントを含んでもよい。

なお他の態様において、本方法及び組成物は、Effefson et al.,「Synthetic evolutionary origin of a proofreading reverse transcriptase,」Science,June 24,2016,Vol.352:1590-1593に記載されている通り、逆転写酵素へと進化させられたDNAポリメラーゼを利用してもよい。これの内容は参照によって本明細書に組み込まれる。

【０４３９】

ある種の他の態様において、逆転写酵素は、napDNAbpをもまた含む融合タンパク質の構成要素として提供される。換言すると、いくつかの態様では、逆転写酵素は融合タンパク質としてnapDNAbpに融合される。

【０４４０】

種々の態様において、バリアント逆転写酵素は配列番号81によって表される野生型M-

ＭＬＶ逆転写酵素から操作され得る。

【０４４１】

種々の態様において、本明細書に記載の方法及び組成物で利用されるプライム編集因子(ＲＴが融合パートナーとして又はトランスでどちらかで提供される)は、次の変異の１つ以上を含むバリアントＲＴを包含し得る:配列番号８１の野生型Ｍ-ＭＬＶ ＲＴにおける又は別の野生型ＲＴポリペプチド配列上の対応するアミノ酸位置におけるＰ５１Ｌ、Ｓ６７Ｋ、Ｅ６９Ｋ、Ｌ１３９Ｐ、Ｔ１９７Ａ、Ｄ２００Ｎ、Ｈ２０４Ｒ、Ｆ２０９Ｎ、Ｅ３０２Ｋ、Ｅ３０２Ｒ、Ｔ３０６Ｋ、Ｆ３０９Ｎ、Ｗ３１３Ｆ、Ｔ３３０Ｐ、Ｌ３４５Ｇ、Ｌ４３５Ｇ、Ｎ４５４Ｋ、Ｄ５２４Ｇ、Ｅ５６２Ｑ、Ｄ５８３Ｎ、Ｈ５９４Ｑ、Ｌ６０３Ｗ、Ｅ６０７Ｋ、又はＤ６５３Ｎ。

【０４４２】

本開示の種々の態様に従ってｎａｐＤＮＡｂｐタンパク質に融合又は個々のタンパク質として提供され得るいくつかの例示の逆転写酵素が、下で提供される。例示の逆転写酵素は、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９９％配列同一性を次の野生型酵素又は部分的な酵素に対して有するバリアントを包含する:

【表２８－１】

説明	配列(野生型に対するバリアント置換)
逆転写酵素(M-MLV RT)野生型モロニーマウス白血病ウイルスPE1(本明細書に開示されるプライム編集因子1融合タンパク質)に使用される。	TLNIEDEYRLHETSKEPDVSLGSTWLSDFPQAWAETGGMGLAVRQAPLIIPLKATSTPVSI KQYPMSQEARLGIKPHIQRLLDQGILVPCQSPWNTPLLPVKKPGTNDYRPVQDLREVNK RVEDIHPTVPNPYNLLSGLPPSHQWYTVLDLKDAFFCLRLHPTSQPLFAFEWRDPEMGIS GQLTWTRLPQGFKNSPTLFDEALHRDLADFRIQHPDLILLQYVDDLLLAATSELDCQQGT RALLQTLGNLGYRASAKKAQICQKQVKYLGYLLKEGQRWLTEARKETVMGQPTPKTPR QLREFLGTAGFCRLWIPGFAEMAAPLYPLTKTGTLFNWGPDQQKAYQEIKQALLTAPAL GLPDLTKPFELFVDEKQGYAKGVLTQKLGPWRRPVAYLSKKLDPVAAGWPPCLRMVA AIAVLTKDAGKLTMGQPLVILAPHAVEALVKQPPDRWLSNARMTHYQALLLDTDRVQF GPVVALNPATLLPLPEEGLQHNCLDILAEAHGTRPDLTDQPLPDADHTWYTDGSSLLQE GQRKAGAAVTTETEVIWAKALPAGTSAQRAELIALTQALKMAEGKKLNVYTDSRYAFA TAHIHGEIYRRRGLLTSEGKEIKNKDEILALLKALFLPKRLSIIHCPGHQKGHSAEARGNR MADQAARKAAITETPDTSTLLIENSSP(配列番号81)
M-MLV RT D200N	TLNIEDEYRLHETSKEPDVSLGSTWLSDFPQAWAETGGMGLAVRQAPLIIPLKATSTPVSI KQYPMSQEARLGIKPHIQRLLDQGILVPCQSPWNTPLLPVKKPGTNDYRPVQDLREVNK RVEDIHPTVPNPYNLLSGLPPSHQWYTVLDLKDAFFCLRLHPTSQPLFAFEWRDPEMGIS GQLTWTRLPQGFKNSPTLF**N**EALHRDLADFRIQHPDLILLQYVDDLLLAATSELDCQQGT RALLQTLGNLGYRASAKKAQICQKQVKYLGYLLKEGQRWLTEARKETVMGQPTPKTPR QLREFLGTAGFCRLWIPGFAEMAAPLYPLTKTGTLFNWGPDQQKAYQEIKQALLTAPAL GLPDLTKPFELFVDEKQGYAKGVLTQKLGPWRRPVAYLSKKLDPVAAGWPPCLRMVA AIAVLTKDAGKLTMGQPLVILAPHAVEALVKQPPDRWLSNARMTHYQALLLDTDRVQF GPVVALNPATLLPLPEEGLQHNCLDILAEAHGTRPDLTDQPLPDADHTWYTDGSSLLQE GQRKAGAAVTTETEVIWAKALPAGTSAQRAELIALTQALKMAEGKKLNVYTDSRYAFA TAHIHGEIYRRRGLLTSEGKEIKNKDEILALLKALFLPKRLSIIHCPGHQKGHSAEARGNR MADQAARKAAITETPDTSTLLIENSSP(配列番号82)
M-MLV RT D200N T330P	TLNIEDEYRLHETSKEPDVSLGSTWLSDFPQAWAETGGMGLAVRQAPLIIPLKATSTPVSI KQYPMSQEARLGIKPHIQRLLDQGILVPCQSPWNTPLLPVKKPGTNDYRPVQDLREVNK RVEDIHPTVPNPYNLLSGLPPSHQWYTVLDLKDAFFCLRLHPTSQPLFAFEWRDPEMGIS GQLTWTRLPQGFKNSPTLF**N**EALHRDLADFRIQHPDLILLQYVDDLLLAATSELDCQQGT RALLQTLGNLGYRASAKKAQICQKQVKYLGYLLKEGQRWLTEARKETVMGQPTPKTPR QLREFLGTAGFCRLWIPGFAEMAAPLYPLTK**P**GTLFNWGPDQQKAYQEIKQALLTAPAL GLPDLTKPFELFVDEKQGYAKGVLTQKLGPWRRPVAYLSKKLDPVAAGWPPCLRMVA AIAVLTKDAGKLTMGQPLVILAPHAVEALVKQPPDRWLSNARMTHYQALLLDTDRVQF GPVVALNPATLLPLPEEGLQHNCLDILAEAHGTRPDLTDQPLPDADHTWYTDGSSLLQE GQRKAGAAVTTETEVIWAKALPAGTSAQRAELIALTQALKMAEGKKLNVYTDSRYAFA TAHIHGEIYRRRGLLTSEGKEIKNKDEILALLKALFLPKRLSIIHCPGHQKGHSAEARGNR MADQAARKAAITETPDTSTLLIENSSP(配列番号83)
M-MLV RT D200N T330P L603W	TLNIEDEYRLHETSKEPDVSLGSTWLSDFPQAWAETGGMGLAVRQAPLIIPLKATSTPVSI KQYPMSQEARLGIKPHIQRLLDQGILVPCQSPWNTPLLPVKKPGTNDYRPVQDLREVNK RVEDIHPTVPNPYNLLSGLPPSHQWYTVLDLKDAFFCLRLHPTSQPLFAFEWRDPEMGIS GQLTWTRLPQGFKNSPTLF**N**EALHRDLADFRIQHPDLILLQYVDDLLLAATSELDCQQGT RALLQTLGNLGYRASAKKAQICQKQVKYLGYLLKEGQRWLTEARKETVMGQPTPKTPR QLREFLGTAGFCRLWIPGFAEMAAPLYPLTK**P**GTLFNWGPDQQKAYQEIKQALLTAPAL GLPDLTKPFELFVDEKQGYAKGVLTQKLGPWRRPVAYLSKKLDPVAAGWPPCLRMVA AIAVLTKDAGKLTMGQPLVILAPHAVEALVKQPPDRWLSNARMTHYQALLLDTDRVQF GPVVALNPATLLPLPEEGLQHNCLDILAEAHGTRPDLTDQPLPDADHTWYTDGSSLLQE GQRKAGAAVTTETEVIWAKALPAGTSAQRAELIALTQALKMAEGKKLNVYTDSRYAFA TAHIHGEIYRRRG**W**LTSEGKEIKNKDEILALLKALFLPKRLSIIHCPGHQKGHSAEARGNR MADQAARKAAITETPDTSTLLIENSSP(配列番号84)
M-MLV RT D200N	TLNIEDEYRLHETSKEPDVSLGSTWLSDFPQAWAETGGMGLAVRQAPLIIPLKATSTPVSI KQYPMSQ**K**ARLGIKPHIQRLLDQGILVPCQSPWNTPLLPVKKPGTNDYRPVQDLREVNK

【表２８－２】

説明	配列(野生型に対するバリアント置換)
T330P L603W E69K	RVEDIHPTVPNPYNLLSGLPPSHQWYTVLDLKDAFFCLRLHPTSQPLFAFEWRDPEMGIS GQLTWTRLPQGFKNSPTLFNEALHRDLADFRIQHPDLILLQYVDDLLLAATSELDCQQGT RALLQTLGNLGYRASAKKAQICQKQVKYLGYLLKEGQRWLTEARKETVMGQPTPKTPR QLREFLGTAGFCRLWIPGFAEMAAPLYPLTKPGTLFNWGPDQQKAYQEIKQALLTAPAL GLPDLTKPFELFVDEKQGYAKGVLTQKLGPWRRPVAYLSKKLDPVAAGWPPCLRMVA AIAVLTKDAGKLTMGQPLVILAPHAVEALVKQPPDRWLSNARMTHYQALLLDTDRVQF GPVVALNPATLLPLPEEGLQHNCLDILAEAHGTRPDLTDQPLPDADHTWYTDGSSLLQE GQRKAGAAVTTETEVIWAKALPAGTSAQRAELIALTQALKMAEGKKLNVYTDSRYAFA TAHIHGEIYRRRGWLTSEGKEIKNKDEILALLKALFLPKRLSIIHCPGHQKGHSAEARGNR MADQAARKAAITETPDTSTLLIENSSP(配列番号85)
M-MLV RT D200N T330P L603W E302R	TLNIEDEYRLHETSKEPDVSLGSTWLSDFPQAWAETGGMGLAVRQAPLIIPLKATSTPVSI KQYPMSQEARLGIKPHIQRLLDQGILVPCQSPWNTPLLPVKKPGTNDYRPVQDLREVNK RVEDIHPTVPNPYNLLSGLPPSHQWYTVLDLKDAFFCLRLHPTSQPLFAFEWRDPEMGIS GQLTWTRLPQGFKNSPTLFNEALHRDLADFRIQHPDLILLQYVDDLLLAATSELDCQQGT RALLQTLGNLGYRASAKKAQICQKQVKYLGYLLKEGQRWLTEARKETVMGQPTPKTPR QLRRFLGTAGFCRLWIPGFAEMAAPLYPLTKPGTLFNWGPDQQKAYQEIKQALLTAPAL GLPDLTKPFELFVDEKQGYAKGVLTQKLGPWRRPVAYLSKKLDPVAAGWPPCLRMVA AIAVLTKDAGKLTMGQPLVILAPHAVEALVKQPPDRWLSNARMTHYQALLLDTDRVQF GPVVALNPATLLPLPEEGLQHNCLDILAEAHGTRPDLTDQPLPDADHTWYTDGSSLLQE GQRKAGAAVTTETEVIWAKALPAGTSAQRAELIALTQALKMAEGKKLNVYTDSRYAFA TAHIHGEIYRRRGWLTSEGKEIKNKDEILALLKALFLPKRLSIIHCPGHQKGHSAEARGNR MADQAARKAAITETPDTSTLLIENSSP(配列番号86)
M-MLV RT D200N T330P L603W E607K	TLNIEDEYRLHETSKEPDVSLGSTWLSDFPQAWAETGGMGLAVRQAPLIIPLKATSTPVSI KQYPMSQEARLGIKPHIQRLLDQGILVPCQSPWNTPLLPVKKPGTNDYRPVQDLREVNK RVEDIHPTVPNPYNLLSGLPPSHQWYTVLDLKDAFFCLRLHPTSQPLFAFEWRDPEMGIS GQLTWTRLPQGFKNSPTLFNEALHRDLADFRIQHPDLILLQYVDDLLLAATSELDCQQGT RALLQTLGNLGYRASAKKAQICQKQVKYLGYLLKEGQRWLTEARKETVMGQPTPKTPR QLREFLGTAGFCRLWIPGFAEMAAPLYPLTKPGTLFNWGPDQQKAYQEIKQALLTAPAL GLPDLTKPFELFVDEKQGYAKGVLTQKLGPWRRPVAYLSKKLDPVAAGWPPCLRMVA AIAVLTKDAGKLTMGQPLVILAPHAVEALVKQPPDRWLSNARMTHYQALLLDTDRVQF GPVVALNPATLLPLPEEGLQHNCLDILAEAHGTRPDLTDQPLPDADHTWYTDGSSLLQE GQRKAGAAVTTETEVIWAKALPAGTSAQRAELIALTQALKMAEGKKLNVYTDSRYAFA TAHIHGEIYRRRGWLTSKGKEIKNKDEILALLKALFLPKRLSIIHCPGHQKGHSAEARGN RMADQAARKAAITETPDTSTLLIENSSP(配列番号87)
M-MLV RT D200N T330P L603W L139P	TLNIEDEYRLHETSKEPDVSLGSTWLSDFPQAWAETGGMGLAVRQAPLIIPLKATSTPVSI KQYPMSQEARLGIKPHIQRLLDQGILVPCQSPWNTPLLPVKKPGTNDYRPVQDLREVNK RVEDIHPTVPNPYNLLSGPPPSHQWYTVLDLKDAFFCLRLHPTSQPLFAFEWRDPEMGIS GQLTWTRLPQGFKNSPTLFNEALHRDLADFRIQHPDLILLQYVDDLLLAATSELDCQQGT RALLQTLGNLGYRASAKKAQICQKQVKYLGYLLKEGQRWLTEARKETVMGQPTPKTPR QLREFLGTAGFCRLWIPGFAEMAAPLYPLTKPGTLFNWGPDQQKAYQEIKQALLTAPAL GLPDLTKPFELFVDEKQGYAKGVLTQKLGPWRRPVAYLSKKLDPVAAGWPPCLRMVA AIAVLTKDAGKLTMGQPLVILAPHAVEALVKQPPDRWLSNARMTHYQALLLDTDRVQF GPVVALNPATLLPLPEEGLQHNCLDILAEAHGTRPDLTDQPLPDADHTWYTDGSSLLQE GQRKAGAAVTTETEVIWAKALPAGTSAQRAELIALTQALKMAEGKKLNVYTDSRYAFA TAHIHGEIYRRRGWLTSEGKEIKNKDEILALLKALFLPKRLSIIHCPGHQKGHSAEARGNR MADQAARKAAITETPDTSTLLIENSSP(配列番号88)
M-MLV RT D200N T330P L603W L435G	TLNIEDEYRLHETSKEPDVSLGSTWLSDFPQAWAETGGMGLAVRQAPLIIPLKATSTPVSI KQYPMSQEARLGIKPHIQRLLDQGILVPCQSPWNTPLLPVKKPGTNDYRPVQDLREVNK RVEDIHPTVPNPYNLLSGLPPSHQWYTVLDLKDAFFCLRLHPTSQPLFAFEWRDPEMGIS GQLTWTRLPQGFKNSPTLFNEALHRDLADFRIQHPDLILLQYVDDLLLAATSELDCQQGT RALLQTLGNLGYRASAKKAQICQKQVKYLGYLLKEGQRWLTEARKETVMGQPTPKTPR QLREFLGTAGFCRLWIPGFAEMAAPLYPLTKPGTLFNWGPDQQKAYQEIKQALLTAPAL GLPDLTKPFELFVDEKQGYAKGVLTQKLGPWRRPVAYLSKKLDPVAAGWPPCLRMVA AIAVLTKDAGKLTMGQPLVIGAPHAVEALVKQPPDRWLSNARMTHYQALLLDTDRVQF

【表２８－３】

説明	配列(野生型に対するバリアント置換)
	GPVVALNPATLLPLPEEGLQHNCLDILAEAHGTRPDLTDQPLPDADHTWYTDGSSLLQE GQRKAGAAVTTETEVIWAKALPAGTSAQRAELIALTQALKMAEGKKLNVYTDSRYAFA TAHIHGEIYRRRGWLTSEGKEIKNKDEILALLKALFLPKRLSIIHCPGHQKGHSAEARGNR MADQAARKAAITETPDTSTLLIENSSP(配列番号89)
M-MLV RT D200N T330P L603W N454K	TLNIEDEYRLHETSKEPDVSLGSTWLSDFPQAWAETGGMGLAVRQAPLIIPLKATSTPVSI KQYPMSQEARLGIKPHIQRLLDQGILVPCQSPWNTPLLPVKKPGTNDYRPVQDLREVNK RVEDIHPTVPNPYNLLSGLPPSHQWYTVLDLKDAFFCLRLHPTSQPLFAFEWRDPEMGIS GQLTWTRLPQGFKNSPTLFNEALHRDLADFRIQHPDLILLQYVDDLLLAATSELDCQQGT RALLQTLGNLGYRASAKKAQICQKQVKYLGYLLKEGQRWLTEARKETVMGQPTPKTPR QLREFLGTAGFCRLWIPGFAEMAAPLYPLTKPGTLFNWGPDQQKAYQEIKQALLTAPAL GLPDLTKPFELFVDEKQGYAKGVLTQKLGPWRRPVAYLSKKLDPVAAGWPPCLRMVA AIAVLTKDAGKLTMGQPLVILAPHAVEALVKQPPDRWLSKARMTHYQALLLDTDRVQF GPVVALNPATLLPLPEEGLQHNCLDILAEAHGTRPDLTDQPLPDADHTWYTDGSSLLQE GQRKAGAAVTTETEVIWAKALPAGTSAQRAELIALTQALKMAEGKKLNVYTDSRYAFA TAHIHGEIYRRRGWLTSEGKEIKNKDEILALLKALFLPKRLSIIHCPGHQKGHSAEARGNR MADQAARKAAITETPDTSTLLIENSSP(配列番号90)
M-MLV RT D200N T330P L603W T306K	TLNIEDEYRLHETSKEPDVSLGSTWLSDFPQAWAETGGMGLAVRQAPLIIPLKATSTPVSI KQYPMSQEARLGIKPHIQRLLDQGILVPCQSPWNTPLLPVKKPGTNDYRPVQDLREVNK RVEDIHPTVPNPYNLLSGLPPSHQWYTVLDLKDAFFCLRLHPTSQPLFAFEWRDPEMGIS GQLTWTRLPQGFKNSPTLFNEALHRDLADFRIQHPDLILLQYVDDLLLAATSELDCQQGT RALLQTLGNLGYRASAKKAQICQKQVKYLGYLLKEGQRWLTEARKETVMGQPTPKTPR QLREFLGKAGFCRLWIPGFAEMAAPLYPLTKPGTLFNWGPDQQKAYQEIKQALLTAPAL GLPDLTKPFELFVDEKQGYAKGVLTQKLGPWRRPVAYLSKKLDPVAAGWPPCLRMVA AIAVLTKDAGKLTMGQPLVILAPHAVEALVKQPPDRWLSNARMTHYQALLLDTDRVQF GPVVALNPATLLPLPEEGLQHNCLDILAEAHGTRPDLTDQPLPDADHTWYTDGSSLLQE GQRKAGAAVTTETEVIWAKALPAGTSAQRAELIALTQALKMAEGKKLNVYTDSRYAFA TAHIHGEIYRRRGWLTSEGKEIKNKDEILALLKALFLPKRLSIIHCPGHQKGHSAEARGNR MADQAARKAAITETPDTSTLLIENSSP(配列番号91)
M-MLV RT D200N T330P L603W W313F	TLNIEDEYRLHETSKEPDVSLGSTWLSDFPQAWAETGGMGLAVRQAPLIIPLKATSTPVSI KQYPMSQEARLGIKPHIQRLLDQGILVPCQSPWNTPLLPVKKPGTNDYRPVQDLREVNK RVEDIHPTVPNPYNLLSGLPPSHQWYTVLDLKDAFFCLRLHPTSQPLFAFEWRDPEMGIS GQLTWTRLPQGFKNSPTLFNEALHRDLADFRIQHPDLILLQYVDDLLLAATSELDCQQGT RALLQTLGNLGYRASAKKAQICQKQVKYLGYLLKEGQRWLTEARKETVMGQPTPKTPR QLREFLGTAGFCRLFIPGFAEMAAPLYPLTKPGTLFNWGPDQQKAYQEIKQALLTAPAL GLPDLTKPFELFVDEKQGYAKGVLTQKLGPWRRPVAYLSKKLDPVAAGWPPCLRMVA AIAVLTKDAGKLTMGQPLVILAPHAVEALVKQPPDRWLSNARMTHYQALLLDTDRVQF GPVVALNPATLLPLPEEGLQHNCLDILAEAHGTRPDLTDQPLPDADHTWYTDGSSLLQE GQRKAGAAVTTETEVIWAKALPAGTSAQRAELIALTQALKMAEGKKLNVYTDSRYAFA TAHIHGEIYRRRGWLTSEGKEIKNKDEILALLKALFLPKRLSIIHCPGHQKGHSAEARGNR MADQAARKAAITETPDTSTLLIENSSP(配列番号92)
M-MLV RT D200N T330P L603W D524G E562Q D583N	TLNIEDEYRLHETSKEPDVSLGSTWLSDFPQAWAETGGMGLAVRQAPLIIPLKATSTPVSI KQYPMSQEARLGIKPHIQRLLDQGILVPCQSPWNTPLLPVKKPGTNDYRPVQDLREVNK RVEDIHPTVPNPYNLLSGLPPSHQWYTVLDLKDAFFCLRLHPTSQPLFAFEWRDPEMGIS GQLTWTRLPQGFKNSPTLFNEALHRDLADFRIQHPDLILLQYVDDLLLAATSELDCQQGT RALLQTLGNLGYRASAKKAQICQKQVKYLGYLLKEGQRWLTEARKETVMGQPTPKTPR QLREFLGTAGFCRLWIPGFAEMAAPLYPLTKPGTLFNWGPDQQKAYQEIKQALLTAPAL GLPDLTKPFELFVDEKQGYAKGVLTQKLGPWRRPVAYLSKKLDPVAAGWPPCLRMVA AIAVLTKDAGKLTMGQPLVILAPHAVEALVKQPPDRWLSNARMTHYQALLLDTDRVQF GPVVALNPATLLPLPEEGLQHNCLDILAEAHGTRPDLTDQPLPDADHTWYTGGSSLLQE GQRKAGAAVTTETEVIWAKALPAGTSAQRAQLIALTQALKMAEGKKLNVYTNSRYAFA TAHIHGEIYRRRGWLTSEGKEIKNKDEILALLKALFLPKRLSIIHCPGHQKGHSAEARGNR MADQAARKAAITETPDTSTLLIENSSP(配列番号93)
M-MLV RT D200N	TLNIEDEYRLHETSKEPDVSLGSTWLSDFPQAWAETGGMGLAVRQAPLIIPLKATSTPVSI KQYPMSQEARLGIKPHIQRLLDQGILVPCQSPWNTPLLPVKKPGTNDYRPVQDLREVNK

【表２８－４】

説明	配列(野生型に対するバリアント置換)
T330P L603W E302R W313F	RVEDIHPTVPNPYNLLSGLPPSHQWYTVLDLKDAFFCLRLHPTSQPLFAFEWRDPEMGIS GQLTWTRLPQGFKNSPTLFNEALHRDLADFRIQHPDLILLQYVDDLLLAATSELDCQQGT RALLQTLGNLGYRASAKKAQICQKQVKYLGYLLKEGQRWLTEARKETVMGQPTPKTPR QLRRFLGTAGFCRLFIPGFAEMAAPLYPLTKPGTLFNWGPDQQKAYQEIKQALLTAPAL GLPDLTKPFELFVDEKQGYAKGVLTQKLGPWRRPVAYLSKKLDPVAAGWPPCLRMVA AIAVLTKDAGKLTMGQPLVILAPHAVEALVKQPPDRWLSNARMTHYQALLLDTDRVQF GPVVALNPATLLPLPEEGLQHNCLDILAEAHGTRPDLTDQPLPDADHTWYTDGSSLLQE GQRKAGAAVTTETEVIWAKALPAGTSAQRAELIALTQALKMAEGKKLNVYTDSRYAFA TAHIHGEIYRRRGWLTSEGKEIKNKDEILALLKALFLPKRLSIIHCPGHQKGHSAEARGNR MADQAARKAAITETPDTSTLLIENSSP(配列番号94)
M-MLV RT D200N T330P L603W E607K L139P	TLNIEDEYRLHETSKEPDVSLGSTWLSDFPQAWAETGGMGLAVRQAPLIIPLKATSTPVSI KQYPMSQEARLGIKPHIQRLLDQGILVPCQSPWNTPLLPVKKPGTNDYRPVQDLREVNK RVEDIHPTVPNPYNLLSGPPPSHQWYTVLDLKDAFFCLRLHPTSQPLFAFEWRDPEMGIS GQLTWTRLPQGFKNSPTLFNEALHRDLADFRIQHPDLILLQYVDDLLLAATSELDCQQGT RALLQTLGNLGYRASAKKAQICQKQVKYLGYLLKEGQRWLTEARKETVMGQPTPKTPR QLREFLGTAGFCRLWIPGFAEMAAPLYPLTKPGTLFNWGPDQQKAYQEIKQALLTAPAL GLPDLTKPFELFVDEKQGYAKGVLTQKLGPWRRPVAYLSKKLDPVAAGWPPCLRMVA AIAVLTKDAGKLTMGQPLVILAPHAVEALVKQPPDRWLSNARMTHYQALLLDTDRVQF GPVVALNPATLLPLPEEGLQHNCLDILAEAHGTRPDLTDQPLPDADHTWYTDGSSLLQE GQRKAGAAVTTETEVIWAKALPAGTSAQRAELIALTQALKMAEGKKLNVYTDSRYAFA TAHIHGEIYRRRGWLTSKGKEIKNKDEILALLKALFLPKRLSIIHCPGHQKGHSAEARGN RMADQAARKAAITETPDTSTLLIENSSP(配列番号95)
M-MLV RT P51L S67K T197A H204R E302K F309N W313F T330P L435G N454K D524G D583N H594Q D653N	TLNIEDEYRLHETSKEPDVSLGSTWLSDFPQAWAETGGMGLAVRQAPLIILLKATSTPVSI KQYPMKQEARLGIKPHIQRLLDQGILVPCQSPWNTPLLPVKKPGTNDYRPVQDLREVNK RVEDIHPTVPNPYNLLSGLPPSHQWYTVLDLKDAFFCLRLHPTSQPLFAFEWRDPEMGIS GQLTWTRLPQGFKNSPALFDEALRRDLADFRIQHPDLILLQYVDDLLLAATSELDCQQG TRALLQTLGNLGYRASAKKAQICQKQVKYLGYLLKEGQRWLTEARKETVMGQPTPKTP RQLRKFLGTAGNCRLFIPGFAEMAAPLYPLTKPGTLFNWGPDQQKAYQEIKQALLTAPA LGLPDLTKPFELFVDEKQGYAKGVLTQKLGPWRRPVAYLSKKLDPVAAGWPPCLRMVA AIAVLTKDAGKLTMGQPLVIGAPHAVEALVKQPPDRWLSKARMTHYQALLLDTDRVQF GPVVALNPATLLPLPEEGLQHNCLDILAEAHGTRPDLTDQPLPDADHTWYTGGSSLLQE GQRKAGAAVTTETEVIWAKALPAGTSAQRAELIALTQALKMAEGKKLNVYTNSRYAFA TAHIQGEIYRRRGLLTSEGKEIKNKDEILALLKALFLPKRLSIIHCPGHQKGHSAEARGNR MANQAARKAAITETPDTSTLLIENSSP(配列番号96)
M-MLV RT D200N P51L S67K T197A H204R E302K F309N W313F T330P L345G N454K D524G D583N H594Q D653N	TLNIEDEYRLHETSKEPDVSLGSTWLSDFPQAWAETGGMGLAVRQAPLIILLKATSTPVSI KQYPMKQEARLGIKPHIQRLLDQGILVPCQSPWNTPLLPVKKPGTNDYRPVQDLREVNK RVEDIHPTVPNPYNLLSGLPPSHQWYTVLDLKDAFFCLRLHPTSQPLFAFEWRDPEMGIS GQLTWTRLPQGFKNSPALFNEALRRDLADFRIQHPDLILLQYVDDLLLAATSELDCQQG TRALLQTLGNLGYRASAKKAQICQKQVKYLGYLLKEGQRWLTEARKETVMGQPTPKTP RQLRKFLGTAGNCRLFIPGFAEMAAPLYPLTKPGTLFNWGPDQQKAYQEIKQALLTAPA LGLPDLTKPFELFVDEKQGYAKGVLTQKLGPWRRPVAYLSKKLDPVAAGWPPCLRMVA AIAVLTKDAGKLTMGQPLVIGAPHAVEALVKQPPDRWLSKARMTHYQALLLDTDRVQF GPVVALNPATLLPLPEEGLQHNCLDILAEAHGTRPDLTDQPLPDADHTWYTGGSSLLQE GQRKAGAAVTTETEVIWAKALPAGTSAQRAELIALTQALKMAEGKKLNVYTNSRYAFA TAHIQGEIYRRRGLLTSEGKEIKNKDEILALLKALFLPKRLSIIHCPGHQKGHSAEARGNR MANQAARKAAITETPDTSTLLIENSSP(配列番号97)
M-MLV RT D200N T330P L603W T306K W313F in PE2	TLNIEDEYRLHETSKEPDVSLGSTWLSDFPQAWAETGGMGLAVRQAPLIIPLKATSTPVSI KQYPMSQEARLGIKPHIQRLLDQGILVPCQSPWNTPLLPVKKPGTNDYRPVQDLREVNK RVEDIHPTVPNPYNLLSGLPPSHQWYTVLDLKDAFFCLRLHPTSQPLFAFEWRDPEMGIS GQLTWTRLPQGFKNSPTLFNEALHRDLADFRIQHPDLILLQYVDDLLLAATSELDCQQGT RALLQTLGNLGYRASAKKAQICQKQVKYLGYLLKEGQRWLTEARKETVMGQPTPKTPR QLREFLGKAGFCRLFIPGFAEMAAPLYPLTKPGTLFNWGPDQQKAYQEIKQALLTAPAL GLPDLTKPFELFVDEKQGYAKGVLTQKLGPWRRPVAYLSKKLDPVAAGWPPCLRMVA AIAVLTKDAGKLTMGQPLVILAPHAVEALVKQPPDRWLSNARMTHYQALLLDTDRVQF

【表２８－５】

説明	配列(野生型に対するバリアント置換)
	GPVVALNPATLLPLPEEGLQHNCLDILAEAHGTRPDLTDQPLPDADHTWYTDGSSLLQE GQRKAGAAVTTETEVIWAKALPAGTSAQRAELIALTQALKMAEGKKLNVYTDSRYAFA TAHIHGEIYRRRGWLTSEGKEIKNKDEILALLKALFLPKRLSIIHCPGHQKGHSAEARGNR MADQAARKAAITETPDTSTLLIENSSP(配列番号98)

【０４４３】

種々の他の態様において、本明細書に記載の方法及び組成物で利用されるプライム編集因子(RTが融合パートナーとして又はトランスでどちらかで提供される)は、次の変異の

1つ以上を含むバリアントRTを包含し得る:配列番号81の野生型M-MLV RTにおける又は別の野生型RTポリペプチド配列上の対応するアミノ酸位置におけるP51X、S67X、E69X、L139X、T197X、D200X、H204X、F209X、E302X、T306X、F309X、W313X、T330X、L345X、L435X、N454X、D524X、E562X、D583X、H594X、L603X、E607X、又はD653Xであって、「X」はいずれかのアミノ酸であり得る。

【0444】

種々の他の態様において、本明細書に記載の方法及び組成物で利用されるプライム編集因子(RTが融合パートナーとして又はトランスでどちらかで提供される)は、配列番号81の野生型M-MLV RTにおける又は別の野生型RTポリペプチド配列上の対応するアミノ酸位置におけるP51X変異を含むバリアントRTを包含し得、「X」はいずれかのアミノ酸であり得る。ある態様において、XはLである。

【0445】

種々の他の態様において、本明細書に記載の方法及び組成物で利用されるプライム編集因子(RTが融合パートナーとして又はトランスでどちらかで提供される)は、配列番号81の野生型M-MLV RTにおける又は別の野生型RTポリペプチド配列上の対応するアミノ酸位置におけるS67X変異を含むバリアントRTを包含し得、「X」はいずれかのアミノ酸であり得る。ある態様において、XはKである。

【0446】

種々の他の態様において、本明細書に記載の方法及び組成物で利用されるプライム編集因子(RTが融合パートナーとして又はトランスでどちらかで提供される)は、配列番号81の野生型M-MLV RTにおける又は別の野生型RTポリペプチド配列上の対応するアミノ酸位置におけるE69X変異を含むバリアントRTを包含し得、「X」はいずれかのアミノ酸であり得る。ある態様において、XはKである。

【0447】

種々の他の態様において、本明細書に記載の方法及び組成物で利用されるプライム編集因子(RTが融合パートナーとして又はトランスでどちらかで提供される)は、配列番号81の野生型M-MLV RTにおける又は別の野生型RTポリペプチド配列上の対応するアミノ酸位置におけるL139X変異を含むバリアントRTを包含し得、「X」はいずれかのアミノ酸であり得る。ある態様において、XはPである。

【0448】

種々の他の態様において、本明細書に記載の方法及び組成物で利用されるプライム編集因子(RTが融合パートナーとして又はトランスでどちらかで提供される)は、配列番号81の野生型M-MLV RTにおける又は別の野生型RTポリペプチド配列上の対応するアミノ酸位置におけるT197X変異を含むバリアントRTを包含し得、「X」はいずれかのアミノ酸であり得る。ある態様において、XはAである。

【0449】

種々の他の態様において、本明細書に記載の方法及び組成物で利用されるプライム編集因子(RTが融合パートナーとして又はトランスでどちらかで提供される)は、配列番号81の野生型M-MLV RTにおける又は別の野生型RTポリペプチド配列上の対応するアミノ酸位置におけるD200X変異を含むバリアントRTを包含し得、「X」はいずれかのアミノ酸であり得る。ある態様において、XはNである。

【0450】

種々の他の態様において、本明細書に記載の方法及び組成物で利用されるプライム編集因子(RTが融合パートナーとして又はトランスでどちらかで提供される)は、配列番号81の野生型M-MLV RTにおける又は別の野生型RTポリペプチド配列上の対応するアミノ酸位置におけるH204X変異を含むバリアントRTを包含し得、「X」はいずれかのアミノ酸であり得る。ある態様において、XはRである。

【0451】

種々の他の態様において、本明細書に記載の方法及び組成物で利用されるプライム編集因子(RTが融合パートナーとして又はトランスでどちらかで提供される)は、配列番号81

の野生型M-MLV RTにおける又は別の野生型RTポリペプチド配列上の対応するアミノ酸位置におけるF209X変異を含むバリアントRTを包含し得、「X」はいずれかのアミノ酸であり得る。ある態様において、XはNである。

【０４５２】

種々の他の態様において、本明細書に記載の方法及び組成物で利用されるプライム編集因子(RTが融合パートナーとして又はトランスでどちらかで提供される)は、配列番号81の野生型M-MLV RTにおける又は別の野生型RTポリペプチド配列上の対応するアミノ酸位置におけるE302X変異を含むバリアントRTを包含し得、「X」はいずれかのアミノ酸であり得る。ある態様において、XはKである。

【０４５３】

種々の他の態様において、本明細書に記載の方法及び組成物で利用されるプライム編集因子(RTが融合パートナーとして又はトランスでどちらかで提供される)は、配列番号81の野生型M-MLV RTにおける又は別の野生型RTポリペプチド配列上の対応するアミノ酸位置におけるE302X変異を含むバリアントRTを包含し得、「X」はいずれかのアミノ酸であり得る。ある態様において、XはRである。

【０４５４】

種々の他の態様において、本明細書に記載の方法及び組成物で利用されるプライム編集因子(RTが融合パートナーとして又はトランスでどちらかで提供される)は、配列番号81の野生型M-MLV RTにおける又は別の野生型RTポリペプチド配列上の対応するアミノ酸位置におけるT306X変異を含むバリアントRTを包含し得、「X」はいずれかのアミノ酸であり得る。ある態様において、XはKである。

【０４５５】

種々の他の態様において、本明細書に記載の方法及び組成物で利用されるプライム編集因子(RTが融合パートナーとして又はトランスでどちらかで提供される)は、配列番号81の野生型M-MLV RTにおける又は別の野生型RTポリペプチド配列上の対応するアミノ酸位置におけるF309X変異を含むバリアントRTを包含し得、「X」はいずれかのアミノ酸であり得る。ある態様において、XはNである。

【０４５６】

種々の他の態様において、本明細書に記載の方法及び組成物で利用されるプライム編集因子(RTが融合パートナーとして又はトランスでどちらかで提供される)は、配列番号81の野生型M-MLV RTにおける又は別の野生型RTポリペプチド配列上の対応するアミノ酸位置におけるW313X変異を含むバリアントRTを包含し得、「X」はいずれかのアミノ酸であり得る。ある態様において、XはFである。

【０４５７】

種々の他の態様において、本明細書に記載の方法及び組成物で利用されるプライム編集因子(RTが融合パートナーとして又はトランスでどちらかで提供される)は、配列番号81の野生型M-MLV RTにおける又は別の野生型RTポリペプチド配列上の対応するアミノ酸位置におけるT330X変異を含むバリアントRTを包含し得、「X」はいずれかのアミノ酸であり得る。ある態様において、XはPである。

【０４５８】

種々の他の態様において、本明細書に記載の方法及び組成物で利用されるプライム編集因子(RTが融合パートナーとして又はトランスでどちらかで提供される)は、配列番号81の野生型M-MLV RTにおける又は別の野生型RTポリペプチド配列上の対応するアミノ酸位置におけるL345X変異を含むバリアントRTを包含し得、「X」はいずれかのアミノ酸であり得る。ある態様において、XはGである。

【０４５９】

種々の他の態様において、本明細書に記載の方法及び組成物で利用されるプライム編集因子(RTが融合パートナーとして又はトランスでどちらかで提供される)は、配列番号81の野生型M-MLV RTにおける又は別の野生型RTポリペプチド配列上の対応するアミノ酸位置におけるL435X変異を含むバリアントRTを包含し得、「X」はいずれかのアミノ酸

であり得る。ある態様において、XはGである。
【０４６０】
種々の他の態様において、本明細書に記載の方法及び組成物で利用されるプライム編集因子(RTが融合パートナーとして又はトランスでどちらかで提供される)は、配列番号81の野生型M-MLV RTにおける又は別の野生型RTポリペプチド配列上の対応するアミノ酸位置におけるN454X変異を含むバリアントRTを包含し得、「X」はいずれかのアミノ酸であり得る。ある態様において、XはKである。
【０４６１】
種々の他の態様において、本明細書に記載の方法及び組成物で利用されるプライム編集因子(RTが融合パートナーとして又はトランスでどちらかで提供される)は、配列番号81の野生型M-MLV RTにおける又は別の野生型RTポリペプチド配列上の対応するアミノ酸位置におけるD524X変異を含むバリアントRTを包含し得、「X」はいずれかのアミノ酸であり得る。ある態様において、XはGである。
【０４６２】
種々の他の態様において、本明細書に記載の方法及び組成物で利用されるプライム編集因子(RTが融合パートナーとして又はトランスでどちらかで提供される)は、配列番号81の野生型M-MLV RTにおける又は別の野生型RTポリペプチド配列上の対応するアミノ酸位置におけるE562X変異を含むバリアントRTを包含し得、「X」はいずれかのアミノ酸であり得る。ある態様において、XはQである。
【０４６３】
種々の他の態様において、本明細書に記載の方法及び組成物で利用されるプライム編集因子(RTが融合パートナーとして又はトランスでどちらかで提供される)は、配列番号81の野生型M-MLV RTにおける又は別の野生型RTポリペプチド配列上の対応するアミノ酸位置におけるD583X変異を含むバリアントRTを包含し得、「X」はいずれかのアミノ酸であり得る。ある態様において、XはNである。
【０４６４】
種々の他の態様において、本明細書に記載の方法及び組成物で利用されるプライム編集因子(RTが融合パートナーとして又はトランスでどちらかで提供される)は、配列番号81の野生型M-MLV RTにおける又は別の野生型RTポリペプチド配列上の対応するアミノ酸位置におけるH594X変異を含むバリアントRTを包含し得、「X」はいずれかのアミノ酸であり得る。ある態様において、XはQである。
【０４６５】
種々の他の態様において、本明細書に記載の方法及び組成物で利用されるプライム編集因子(RTが融合パートナーとして又はトランスでどちらかで提供される)は、配列番号81の野生型M-MLV RTにおける又は別の野生型RTポリペプチド配列上の対応するアミノ酸位置におけるL603X変異を含むバリアントRTを包含し得、「X」はいずれかのアミノ酸であり得る。ある態様において、XはWである。
【０４６６】
種々の他の態様において、本明細書に記載の方法及び組成物で利用されるプライム編集因子(RTが融合パートナーとして又はトランスでどちらかで提供される)は、配列番号81の野生型M-MLV RTにおける又は別の野生型RTポリペプチド配列上の対応するアミノ酸位置におけるE607X変異を含むバリアントRTを包含し得、「X」はいずれかのアミノ酸であり得る。ある態様において、XはKである。
【０４６７】
種々の他の態様において、本明細書に記載の方法及び組成物で利用されるプライム編集因子(RTが融合パートナーとして又はトランスでどちらかで提供される)は、配列番号81の野生型M-MLV RTにおける又は別の野生型RTポリペプチド配列上の対応するアミノ酸位置におけるD653X変異を含むバリアントRTを包含し得、「X」はいずれかのアミノ酸であり得る。ある態様において、XはNである。
【０４６８】

本開示の種々の態様に従ってnapDNAbpタンパク質に融合又は個々のタンパク質として提供され得るいくつかの例示の逆転写酵素が、下で提供される。例示の逆転写酵素は、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、又は少なくとも99%配列同一性を、配列番号81～98によって表される野生型酵素又は部分的な酵素に対して有するバリアントを包含する。

【0469】

本明細書に記載される方法及び組成物で利用されるプライム編集因子システムは、次の米国特許(これらの夫々はそれらの全体が参照によって組み込まれる):米国特許第10,202,658号;第10,189,831号;第10,150,955号;第9,932,567号;第9,783,791号;第9,580,698号;第9,534,201号;及び第9,458,484号のいずれかに記載又は開示されているいずれかの公に利用可能な逆転写酵素と、変異をインストールするための公知の方法又はタンパク質を進化させるための公知の方法を用いて作られ得るそのいずれかのバリアントとを企図する。次の参照は当該技術分野の逆転写酵素を記載する。それらの開示の夫々はそれらの全体が参照によって本明細書に組み込まれる。

【表29－1】

[470] Herzig, E., Voronin, N., Kucherenko, N. & Hizi, A. A Novel Leu92 Mutant of HIV-1 Reverse Transcriptase with a Selective Deficiency in Strand Transfer Causes a Loss of Viral Replication. *J. Virol.* **89**, 8119–8129 (2015).

[471] Mohr, G. *et al.* A Reverse Transcriptase-Cas1 Fusion Protein Contains a Cas6 Domain Required for Both CRISPR RNA Biogenesis and RNA Spacer Acquisition. *Mol. Cell* **72**, 700-714.e8 (2018).

[472] Zhao, C., Liu, F. & Pyle, A. M. An ultraprocessive, accurate reverse transcriptase encoded by a metazoan group II intron. *RNA* **24**, 183–195 (2018).

【表２９－２】

[473] Zimmerly, S. & Wu, L. An Unexplored Diversity of Reverse Transcriptases in Bacteria. *Microbiol Spectr* **3**, MDNA3-0058–2014 (2015).

[474] Ostertag, E. M. & Kazazian Jr, H. H. Biology of Mammalian L1 Retrotransposons. *Annual Review of Genetics* **35**, 501–538 (2001).

[475] Perach, M. & Hizi, A. Catalytic Features of the Recombinant Reverse Transcriptase of Bovine Leukemia Virus Expressed in Bacteria. *Virology* **259**, 176–189 (1999).

Lim, D. *et al.* Crystal structure of the moloney murine leukemia virus RNase H domain. *J. Virol.* **80**, 8379–8389 (2006).

[476] Zhao, C. & Pyle, A. M. Crystal structures of a group II intron maturase reveal a missing link in spliceosome evolution. *Nature Structural & Molecular Biology* **23**, 558–565 (2016).

Griffiths, D. J. Endogenous retroviruses in the human genome sequence. *Genome Biol.* **2**, REVIEWS1017 (2001).

[477] Baranauskas, A. *et al.* Generation and characterization of new highly thermostable and processive M-MuLV reverse transcriptase variants. *Protein Eng Des Sel* **25**, 657–668 (2012).

[478] Zimmerly, S., Guo, H., Perlman, P. S. & Lambowitz, A. M. Group II intron mobility occurs by target DNA-primed reverse transcription. *Cell* **82**, 545–554 (1995).

[479] Feng, Q., Moran, J. V., Kazazian, H. H. & Boeke, J. D. Human L1 retrotransposon encodes a conserved endonuclease required for retrotransposition. *Cell* **87**, 905–916 (1996).

[480] Berkhout, B., Jebbink, M. & Zsíros, J. Identification of an Active Reverse Transcriptase Enzyme Encoded by a Human Endogenous HERV-K Retrovirus. *Journal of Virology* **73**, 2365–2375 (1999).

[481] Kotewicz, M. L., Sampson, C. M., D'Alessio, J. M. & Gerard, G. F. Isolation of cloned Moloney murine leukemia virus reverse transcriptase lacking ribonuclease H activity. *Nucleic Acids Res* **16**, 265–277 (1988).

[482] Arezi, B. & Hogrefe, H. Novel mutations in Moloney Murine Leukemia Virus reverse transcriptase increase thermostability through tighter binding to template-primer. *Nucleic Acids Res* **37**, 473–481 (2009).

[483] Blain, S. W. & Goff, S. P. Nuclease activities of Moloney murine leukemia virus reverse transcriptase. Mutants with altered substrate specificities. *J. Biol. Chem.* **268**, 23585–23592 (1993).

【表２９－３】

[484] Xiong, Y. & Eickbush, T. H. Origin and evolution of retroelements based upon their reverse transcriptase sequences. *EMBO J* **9**, 3353–3362 (1990).
Herschhorn, A. & Hizi, A. Retroviral reverse transcriptases. *Cell. Mol. Life Sci.* **67**, 2717–2747 (2010).
[485] Taube, R., Loya, S., Avidan, O., Perach, M. & Hizi, A. Reverse transcriptase of mouse mammary tumour virus: expression in bacteria, purification and biochemical characterization. *Biochem. J.* **329 (Pt 3)**, 579–587 (1998).
[486] Liu, M. *et al.* Reverse Transcriptase-Mediated Tropism Switching in Bordetella Bacteriophage. *Science* **295**, 2091–2094 (2002).
[487] Luan, D. D., Korman, M. H., Jakubczak, J. L. & Eickbush, T. H. Reverse transcription of R2Bm RNA is primed by a nick at the chromosomal target site: a mechanism for non-LTR retrotransposition. *Cell* **72**, 595–605 (1993).
[488] Nottingham, R. M. *et al.* RNA-seq of human reference RNA samples using a thermostable group II intron reverse transcriptase. *RNA* **22**, 597–613 (2016).
[489] Telesnitsky, A. & Goff, S. P. RNase H domain mutations affect the interaction between Moloney murine leukemia virus reverse transcriptase and its primer-template. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **90**, 1276–1280 (1993).
[490] Halvas, E. K., Svarovskaia, E. S. & Pathak, V. K. Role of Murine Leukemia Virus Reverse Transcriptase Deoxyribonucleoside Triphosphate-Binding Site in Retroviral Replication and In Vivo Fidelity. *Journal of Virology* **74**, 10349–10358 (2000).
[491] Nowak, E. *et al.* Structural analysis of monomeric retroviral reverse transcriptase in complex with an RNA/DNA hybrid. *Nucleic Acids Res* **41**, 3874–3887 (2013).
[492] Stamos, J. L., Lentzsch, A. M. & Lambowitz, A. M. Structure of a Thermostable Group II Intron Reverse Transcriptase with Template-Primer and Its Functional and Evolutionary Implications. *Molecular Cell* **68**, 926-939.e4 (2017).
[493] Das, D. & Georgiadis, M. M. The Crystal Structure of the Monomeric Reverse Transcriptase from Moloney Murine Leukemia Virus. *Structure* **12**, 819–829 (2004).
[494] Avidan, O., Meer, M. E., Oz, I. & Hizi, A. The processivity and fidelity of DNA synthesis exhibited by the reverse transcriptase of bovine leukemia virus. *European Journal of Biochemistry* **269**, 859–867 (2002).

【表２９－４】

[495] Gerard, G. F. *et al.* The role of template-primer in protection of reverse transcriptase from thermal inactivation. *Nucleic Acids Res* **30**, 3118–3129 (2002).
[496] Monot, C. *et al.* The Specificity and Flexibility of L1 Reverse Transcription Priming at Imperfect T-Tracts. *PLOS Genetics* **9**, e1003499 (2013).
[497] Mohr, S. *et al.* Thermostable group II intron reverse transcriptase fusion proteins and their use in cDNA synthesis and next-generation RNA sequencing. *RNA* **19**, 958–970 (2013).

【０４７０】
逆転写酵素に関する上に記されている参照のいずれかは、既にそのように申し立てられていない場合には、それらの全体が参照によってここに組み込まれる。
【０４７１】
プライム編集因子:融合タンパク質

napDNAbps及びポリメラーゼ(例として、逆転写酵素)は、融合タンパク質の形態で提供されてもよい。すなわち、本開示は、napDNAbpドメイン及びポリメラーゼ(例として、逆転写酵素)ドメインを含む融合タンパク質を含むプライム編集因子の使用を企図する。

【０４７２】

本明細書に記載の方法及び組成物で利用されるプライム編集因子システムは、napDNAbp及びポリメラーゼ(例として、逆転写酵素等のDNA依存性DNAポリメラーゼ又はRNA依存性DNAポリメラーゼ)を含み、任意選択でリンカーによって連結された融合タンパク質を企図する。本出願は、単一の融合タンパク質に組み合わされる任意の適切なnapDNAbp及びポリメラーゼ(例として、逆転写酵素等のDNA依存性DNAポリメラーゼ又はRNA依存性DNAポリメラーゼ)を企図する。napDNAbps及びポリメラーゼ(例として、逆転写酵素等の、DNA依存性DNAポリメラーゼ又はRNA依存性DNAポリメラーゼ)の例はそれぞれ本明細書で定義される。ポリメラーゼは当技術分野で周知であり、アミノ酸配列は容易に入手可能であるため、本開示は、本明細書で同定された特定のポリメラーゼに限定されることを決して意味されない。

【０４７３】

種々の態様において、融合タンパク質はいずれかの好適な構造的な構成を含んでもよい。例えば、融合タンパク質は、N末端→C末端方向に、napDNAbpをポリメラーゼ(例として、DNA依存性DNAポリメラーゼ又はRNA依存性DNAポリメラーゼ、例えば逆転写酵素)に融合されて含んでもよい。他の態様において、融合タンパク質は、N末端→C末端方向に、ポリメラーゼ(例として、逆転写酵素)をnapDNAbpに融合されて含んでもよい。融合したドメインは、任意選択で、リンカー、例としてアミノ酸配列によって連結されてもよい。他の態様において、融合タンパク質は構造NH_2-［napDNAbp］-［ポリメラーゼ］-COOH;又はNH_2-［ポリメラーゼ］-［napDNAbp］-COOHを含んでもよく、「］-［」の夫々のものは任意選択のリンカー配列の存在を指示する。ポリメラーゼが逆転写酵素である態様では、融合タンパク質は構造NH_2-［napDNAbp］-［RT］-COOH;又はNH_2-［RT］-［napDNAbp］-COOHを含んでもよく、「］-［」の夫々のものは任意選択のリンカー配列の存在を指示する。

【０４７４】

種々の態様において、プライム編集因子融合タンパク質は次のアミノ酸配列(本明細書においては「PE1」と呼ばれる)を有してもよく、これは、H840A変異を含むCas9バリアント(すなわち、Cas9ニッカーゼ)及びM-MLV RT野生型と、N末端NLS配列(19アミノ酸)及びCas9ニッカーゼドメインのC末端をRTドメインのN末端に連結するアミノ酸リンカー(32アミノ酸)とを包含する。PE1融合タンパク質は次の構造を有する:［NLS］-［Cas9(H840A)］-［リンカー］-［MMLV_RT(wt)］。PE1及びその個々の構成要素のアミノ酸配列は次の通りである:

【表３０－１】

説明	配列
PE1融合タンパク質 CAS9(H840A)-MMLV_RT(WT)	MKRTADGSEFESPKKKRKVDKKYSIGLDIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFK VLGNTDRHSIKKNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQE IFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIY HLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQ LVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLF GNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADL FLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVR QQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLV KLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEK ILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIE RMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSG EQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGT YHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDD KVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFM QLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVD ELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQI LKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDAIVPQS FLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQ RKFDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYD ENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLNAVVG TALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNF FKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVK KTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVV AKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIK LPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKG SPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHR DKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQ SITGLYETRIDLSQLGGDSGGSSGGSSGSETPGTSESATPESSGGSSGGSS*TL* *NIEDEYRLHETSKEPDVSLGSTWLSDFPQAWAETGGMGLAVRQAPLIIPLKATSTPV* *SIKQYPMSQEARLGIKPHIQRLLDQGILVPCQSPWNTPLLPVKKPGTNDYRPVQDLR* *EVNKRVEDIHPTVPNPYNLLSGLPPSHQWYTVLDLKDAFFCLRLHPTSQPLFAFEW* *RDPEMGISGQLTWTRLPQGFKNSPTLFDEALHRDLADFRIQHPDLILLQYVDDLLL* *AATSELDCQQGTRALLQTLGNLGYRASAKKAQICQKQVKYLGYLLKEGQRWLTEAR* *KETVMGQPTPKTPRQLREFLGTAGFCRLWIPGFAEMAAPLYPLTKTGTLFNWGPD*

【表３０－２】

説明	配列
	*QQKAYQEIKQALLTAPALGLPDLTKPFELFVDEKQGYAKGVLTQKLGPWRRPVAYL SKKLDPVAAGWPPCLRMVAAIAVLTKDAGKLTMGQPLVILAPHAVEALVKQPPDR WLSNARMTHYQALLLDTDRVQFGPVVALNPATLLPLPEEGLQHNCLDILAEAHGTR PDLTDQPLPDADHTWYTDGSSLLQEGQRKAGAAVTTETEVIWAKALPAGTSAQRAE LIALTQALKMAEGKKLNVYTDSRYAFATAHIHGEIYRRRGLLTSEGKEIKNKDEILAL LKALFLPKRLSIIHCPGHQKGHSAEARGNRMADQAARKAAITETPDTSTLLIENSSP*S GGSKRTADGSEFEPKKKRKV（配列番号100） キー： 核局在化配列（NLS）上部：（配列番号101）、下部：（配列番号103） CAS9（H840A）（配列番号37） 33アミノ酸リンカー（配列番号102） *M-MLV逆転写酵素*（配列番号81）
PE1-N末端NLS	MKRTADGSEFESPKKKRKV（配列番号101）
PE1－CAS9（H840A） （MET MINUS）	DKKYSIGLDIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFDS GETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEE DKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIK FRGHFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLS KSRRLENLIAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTY DDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRY DEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPI LEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFL KDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGAS AQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFL SGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTY HDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVM KQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDS LTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRH KPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVENTQLQN EKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDAIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSD KNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELD KAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDF RKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDV RKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIV WDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKD WDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNP IDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGNELALPSKY VNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADAN LDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTK EVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGD（配列番号37）
PE1-CAS9ドメインと RTドメインとの間の リンカー（33アミノ酸）	SGGSSGGSSGSETPGTSESATPESSGGSSGGSS（配列番号102）
PE1－M-MLV RT	TLNIEDEYRLHETSKEPDVSLGSTWLSDFPQAWAETGGMGLAVRQAPLIIPLKA TSTPVSIKQYPMSQEARLGIKPHIQRLLDQGILVPCQSPWNTPLLPVKKPGTND YRPVQDLREVNKRVEDIHPTVPNPYNLLSGLPPSHQWYTVLDLKDAFFCLRLH PTSQPLFAFEWRDPEMGISGQLTWTRLPQGFKNSPTLFDEALHRDLADFRIQHP DLILLQYVDDLLLAATSELDCQQGTRALLQTLGNLGYRASAKKAQICQKQVK YLGYLLKEGQRWLTEARKETVMGQPTPKTPRQLREFLGTAGFCRLWIPGFAE MAAPLYPLTKTGTLFNWGPDQQKAYQEIKQALLTAPALGLPDLTKPFELFVDE KQGYAKGVLTQKLGPWRRPVAYLSKKLDPVAAGWPPCLRMVAAIAVLTKDA

【表３０－３】

説明	配列
	GKLTMGQPLVILAPHAVEALVKQPPDRWLSNARMTHYQALLLDTDRVQFGPV VALNPATLLPLPEEGLQHNCLDILAEAHGTRPDLTDQPLPDADHTWYTDGSSL LQEGQRKAGAAVTTETEVIWAKALPAGTSAQRAELIALTQALKMAEGKKLNV YTDSRYAFATAHIHGEIYRRRGLLTSEGKEIKNKDEILALLKALFLPKRLSIIHCP GHQKGHSAEARGNRMADQAARKAAITETPDTSTLLIENSSP（配列番号81）
PE1-C末端NLS	SGGSKRTADGSEFEPKKKRKV（配列番号103）

【０４７５】

別の態様では、プライム編集因子融合タンパク質は次のアミノ酸配列(本明細書においては「PE2」と呼ばれる)を有してもよく、これは、H840A変異を含むCas9バリアント(すなわち、Cas9ニッカーゼ)並びに変異D200N、T330P、L603W、T306K、及びW313Fを含むM-MLV RTと、N末端NLS配列(19アミノ酸)並びにCas9ニッカーゼドメインのC末端をRTドメインのN末端に連結するアミノ酸リンカー(33アミノ酸)とを包含する。PE2融合タンパク質は次の構造を有する:［NLS］-［Cas9(H840A)］-［リンカー］-［MMLV_RT(D200N)(T330P)(L603W)(T306K)(W313F)］。PE2のアミノ酸配列は次の通りである:

【表３１－１】

PE2融合タンパク質 CAS9(H840A)-MMLV_RT D200N T330P L603W T306K W313F	MKRTADGSEFESPKKKRKVDKKYSIGLDIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKF KVLGNTDRHSIKKNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYL QEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKY PTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSDVD KLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEK KNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIG DQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTL LKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMD GTEELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLK DNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDK GASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEG MRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGV EDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEE RLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQSGKTILDFL KSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSPAI KKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERM KRIEEGIKELGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDIN RLSDYDVDAIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKN YWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKH VAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINN YHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEI GKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRD FATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPK KYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPI DFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGNELAL PSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKR VILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTT IDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGD**SGGSSGGSSGSETP** **GTSESATPESSGGSSGGSS***TLNIEDEYRLHETSKEPDVSLGSTWLSDFPQAWAET*
	GGMGLAVRQAPLIIPLKATSTPVSIKQYPMSQEARLGIKPHIQRLLDQGILVPCQSP
	WNTPLLPVKKPGTNDYRPVQDLREVNKRVEDIHPTVPNPYNLLSGLPPSHQWYTV
	LDLKDAFFCLRLHPTSQPLFAFEWRDPEMGISGQLTWTRLPQGFKNSPTLFNEAL
	HRDLADFRIQHPDLILLQYVDDLLLAATSELDCQQGTRALLQTLGNLGYRASAKKA

【表３１－２】

	QICQKQICKYLGYLLKEGQRWLTEARKETVMGQPTPKTPRQLREFLGKAGFCRLFI PGFAEMAAPLYPLTKPGTLFNWGPDQQKAYQEIKQALLTAPALGLPDLTKPFELF VDEKQGYAKGVLTQKLGPWRRPVAYLSKKLDPVAAGWPPCLRMVAALAVLTKDA GKLTMGQPLVILAPHAVEALVKQPPDRWLSNARMTHYQALLLDTDRVQFGPVVAL NPATLLPLPEEGLQHNCLDILAEAHGTRPDLTDQPLPDADHTWYTDGSSLLQEGQ RKAGAAVTTETEVIWAKALPAGTSAQRAELIALTQALKMAEGKKLNVYTDSRYAFA TAHIHGEIYRRRGWLTSEGKEIKNKDEILALLKALFLPKRLSIIHCPGHQKGHSAEA RGNRMADQAARKAAITETPDTSTLLIENSSPSGGSKRTADGSEFEPKKKRKV (配列番号107) 核局在化配列(NLS)上部:(配列番号101)、下部:(配列番号103) CAS9(H840A)(配列番号37) 33アミノ酸リンカー(配列番号102) *M-MLV逆転写酵素*(配列番号98)
PE2-N末端NLS	MKRTADGSEFESPKKKRKV(配列番号101)
PE2 – CAS9 (H840A) (METMINUS)	DKKYSIGLDIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFD SGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLV EEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAH MIKFRGHFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSA RLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSK DTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMI KRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQEEFYK FIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQED FYPFLKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVV DKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGM RKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRF NASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAH LFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNF MQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDE LVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEH PVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDAIVPQSFLKDDS IDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTK AERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKV ITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEF VYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRP LIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKR NSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLG ITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGE LQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQ ISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKY FDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGD(配列番号37)
PE2-CAS9ドメインとRTドメインとの間のリンカー(33アミノ酸)	SGGSSGGSSGSETPGTSESATPESSGGSSGGSS(配列番号102)
PE2 – MMLV_RT D200N T330P L603W T306K W313F	TLNIEDEYRLHETSKEPDVSLGSTWLSDFPQAWAETGGMGLAVRQAPLIIPLK ATSTPVSIKQYPMSQEARLGIKPHIQRLLDQGILVPCQSPWNTPLLPVKKPGTN DYRPVQDLREVNKRVEDIHPTVPNPYNLLSGLPPSHQWYTVLDLKDAFFCLR LHPTSQPLFAFEWRDPEMGISGQLTWTRLPQGFKNSPTLFNEALHRDLADFRI QHPDLILLQYVDDLLLAATSELDCQQGTRALLQTLGNLGYRASAKKAQICQK QVKYLGYLLKEGQRWLTEARKETVMGQPTPKTPRQLREFLGKAGFCRLFIPG FAEMAAPLYPLTKPGTLFNWGPDQQKAYQEIKQALLTAPALGLPDLTKPFEL FVDEKQGYAKGVLTQKLGPWRRPVAYLSKKLDPVAAGWPPCLRMVAAIAV
	LTKDAGKLTMGQPLVILAPHAVEALVKQPPDRWLSNARMTHYQALLLDTDR VQFGPVVALNPATLLPLPEEGLQHNCLDILAEAHGTRPDLTDQPLPDADHTW YTDGSSLLQEGQRKAGAAVTTETEVIWAKALPAGTSAQRAELIALTQALKMA EGKKLNVYTDSRYAFATAHIHGEIYRRRGWLTSEGKEIKNKDEILALLKALFL PKRLSIIHCPGHQKGHSAEARGNRMADQAARKAAITETPDTSTLLIENSSP (配列番号98)
PE2-C末端NLS	SGGSKRTADGSEFEPKKKRKV(配列番号103)

【０４７６】

更なる他の態様において、プライム編集因子融合タンパク質は、以下のアミノ酸配列を有していてもよい:

【表３２－１】

PE融合タンパク質 MMLV_RT(WT)-32AA-CAS9(H840A)	MKRTADGSEFESPKKKRKVTLNIEDEYRLHETSKEPDVSLGSTWLSDFPQAWAET GGMGLAVRQAPLIIPLKATSTPVSIKQYPMSQEARLGIKPHIQRLLDQGILVPCQSPW NTPLLPVKKPGTNDYRPVQDLREVNKRVEDIHPTVPNPYNLLSGLPPSHQWYTVLDL KDAFFCLRLHPTSQPLFAFEWRDPEMGISGQLTWTRLPQGFKNSPTLFDEALHRDL ADFRIQHPDLILLQYVDDLLLAATSELDCQQGTRALLQTLGNLGYRASAKKAQICQK QVKYLGYLLKEGQRWLTEARKETVMGQPTPKTPRQLREFLGTAGFCRLWIPGFAE MAAPLYPLTKTGTLFNWGPDQQKAYQEIKQALLTAPALGLPDLTKPFELFVDEKQG YAKGVLTQKLGPWRRPVAYLSKKLDPVAAGWPPCLRMVAAIAVLTKDAGKLTMGQ PLVILAPHAVEALVKQPPDRWLSNARMTHYQALLLDTDRVQFGPVVALNPATLLPLP EEGLQHNCLDILAEAHGTRPDLTDQPLPDADHTWYTDGSSLLQEGQRKAGAAVTTE TEVIWAKALPAGTSAQRAELIALTQALKMAEGKKLNVYTDSRYAFATAHIHGEIYRRR GLLTSEGKEIKNKDEILALLKALFLPKRLSIIHCPGHQKGHSAEARGNRMADQAARK AAITETPDTSTLLIENSSP**SGGSSGGSSGSETPGTSESATPESSGGSSGGSS**DKKY **SIGLDIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFDSGE TAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVE EDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALA HMIKFRGHFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAI LSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAK LQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKA PLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGG ASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGE LHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKS EETITPWNFEEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTV YNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYF KKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLT LTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRD KQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEH IANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKG QKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMY VDQELDINRLSDYDVDAIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEV VKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQLVET RQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKV REINNYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKS EQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKG RDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDP KKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPI DFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGNELALPS KYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVIL ADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRK RYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGDSGGSKRTADGSEFEPKKKR KV（配列番号108） キー:

【表３２－２】

	核局在化配列(NLS)上部:(配列番号101)、下部:(配列番号103) CAS9(H840A)(配列番号37) 33アミノ酸リンカー(配列番号102) *M-MLV逆転写酵素*(配列番号81)
PE融合タンパク質 MMLV_RT(WT)-60AA-CAS9(H840A)	MKRTADGSEFESPKKKRKV*TLNIEDEYRLHETSKEPDVSLGSTWLSDFPQAWAET* *GGMGLAVRQAPLIIPLKATSTPVSIKQYPMSQEARLGIKPHIQRLLDQGILVPCQSPW* *NTPLLPVKKPGTNDYRPVQDLREVNKRVEDIHPTVPNPYNLLSGLPPSHQWYTVLDL* *KDAFFCLRLHPTSQPLFAFEWRDPEMGISGQLTWTRLPQGFKNSPTLFDEALHRDL* *ADFRIQHPDLILLQYVDDLLLAATSELDCQQGTRALLQTLGNLGYRASAKKAQICQK* *QVKYLGYLLKEGQRWLTEARKETVMGQPTPKTPRQLREFLGTAGFCRLWIPGFAE* *MAAPLYPLTKTGTLFNWGPDQQKAYQEIKQALLTAPALGLPDLTKPFELFVDEKQG* *YAKGVLTQKLGPWRRPVAYLSKKLDPVAAGWPPCLRMVAALAVLTKDAGKLTMGQ* *PLVILAPHAVEALVKQPPDRWLSNARMTHYQALLLDTDRVQFGPVVALNPATLLPLP* *EEGLQHNCLDILAEAHGTRPDLTDQPLPDADHTWYTDGSSLLQEGQRKAGAAVTTE* *TEVIWAKALPAGTSAQRAELIALTQALKMAEGKKLNVYTDSRYAFATAHIHGEIYRRR* *GLLTSEGKEIKNKDEILALLKALFLPKRLSHIHCPGHQKGHSAEARGNRLADQAARK* *AAITETPDTSTLLIENSSP***SGGSSGGSSGSETPGTSESATPESAGSYPYDVPDYAG** **SAAPAAKKKKLDGSGSGGSSGGS**DKKYSIGLDIGTNSVGWAVITDEYKVPS KKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRIC YLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEK YPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSDVD KLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEKK NGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQ YADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKA LVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEE LLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKI EKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFI ERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSG EQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGT YHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDD KVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFM QLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDE LVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQIL KEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDAIVPQSF LKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRK FDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDEN DKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLNAVVGTAL IKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKT EITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTE VQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVE KGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYS LFELENGRKRMLASAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDN EQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIRE QAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLYE TRIDLSQLGGDSGGSKRTADGSEFEPKKKRKV(配列番号109) キー: 核局在化配列(NLS)上部:(配列番号101)、下部:(配列番号103) Cas9(H840A)(配列番号37) アミノ酸リンカー(配列番号128) *M-MLV逆転写酵素*(配列番号81)
PE融合タンパク質	MKRTADGSEFESPKKKRKVDKKYSIGLDIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFK VLGNTDRHSIKKNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQE

【表３２－３】

CAS9(H840A)-FEN1-MMLV_RT D200N T330P L603W T306K W313F	IFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIY HLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQ LVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLFG NLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLF LAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQ LPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKL NREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILT FRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIERMT NFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKK AIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDL LKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMK QLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHD DSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKV MGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEHP VENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDAIVPQSFLKDD SIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNL TKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIR EVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYP KLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLA NGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTG GFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKS KKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFEL ENGRKRMLASAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQ LFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQAEN IIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRID LSQLGGDSGGSSGGSSGSETPGTSESATPESSGGSSGGSSIQGLAKLIADVAP SAIRENDIKSYFGRKVAIDASMSIYQFLIAVRQGGDVLQNEEGETTSHLMGMFY RTIRMMENGIKPVYVFDGKPPQLKSGELAKRSERRAEAEKQLQQAQAAGAEQE VEKFTKRLVKVTKQHNDECKHLLSLMGIPYLDAPSEAEASCAALVKAGKVYA AATEDMDCLTFGSPVLMRHLTASEAKKLPIQEFHLSRILQELGLNQEQFVDLCIL LGSDYCESIRGIGPKRAVDLIQKHKSIEEIVRRLDPNKYPVPENWLHKEAHQLFL EPEVLDPESVELKWSEPNEEELIKFMCGEKQFSEERIRSGVKRLSKSRQGSTQGR LDDFFKVTGSLSSAKRKEPEPKGSTKKKAKTGAAGKFKRGK**SGGSSGGSSGSE TPGTSESATPESSGGSSGGSS***TLNIEDEYRLHETSKEPDVSLGSTWLSDFPQAWAE TGGMGLAVRQAPLIIPLKATSTPVSIKQYPMSQEARLGIKPHIQRLLDQGILVPCQSP WNTPLLPVKKPGTNDYRPVQDLREVNKRVEDIHPTVPNPYNLLSGLPPSHQWYTVL DLKDAFFCLRLHPTSQPLFAFEWRDPEMGISGQLTWTRLPQGFKNSPTLFNEALHR DLADFRIQHPDLILLQYVDDLLLAATSELDCQQGTRALLQTLGNLGYRASAKKAQIC QKQVKYLGYLLKEGQRWLTEARKETVMGQPTPKTPRQLREFLGKAGFCRLFIPGFA EMAAPLYPLTKPGTLFNWGPDQQKAYQEIKQALLTAPALGLPDLTKPFELFVDEKQ GYAKGVLTQKLGPWRRPVAYLSKKLDPVAAGWPPCLRMVAAIAVLTKDAGKLTMG QPLVILAPHAVEALVKQPPDRWLSNARMTHYQALLLDTDRVQFGPVVALNPATLLPL PEEGLQHNCLDILAEAHGTRPDLTDQPLPDADHTWYTDGSSLLQEGQRKAGAAVTT ETEVIWAKALPAGTSAQRAELIALTQALKMAEGKKLNVYTDSRYAFATAHIHGEIYRR RGWLTSEGKEIKNKDEILALLKALFLPKRLSIIHCPGHQKGHSAEARGNRMADQAAR KAAITETPDTSTLLIENSSP**SGGSKRTADGSEFEPKKKRKV**(配列番号110) キー: 核局在化配列(NLS)上部:(配列番号101)、下部:(配列番号103) Cas9(H840A)(配列番号37) 33アミノ酸リンカー1(配列番号102) *M-MLV逆転写酵素* (配列番号98) 33アミノ酸リンカー2(配列番号102) FEN1(配列番号113)

【０４７７】

他の態様において、プライム編集因子融合タンパク質は、次の例示の配列等のSaCas9に又は変改されたPAM特異性を有するSpCas9ニッカーゼに基づき得る:

【表３３－１】

SACAS9-M-MLV RT プライム編集因子	MKRTADGSEFESPKKKRKVGKRNYILGLDIGITSVGYGIIDYETRDVIDAGVR LFKEANVENNEGRRSKRGARRLKRRRRHRIQRVKKLLFDYNLLTDHSELSGI NPYEARVKGLSQKLSEEEFSAALLHLAKRRGVHNVNEVEEDTGNELSTKEQI SRNSKALEEKYVAELQLERLKKDGEVRGSINRFKTSDYVKEAKQLLKVQKA YHQLDQSFIDTYIDLLETRRTYYEGPGEGSPFGWKDIKEWYEMLMGHCTYFP EELRSVKYAYNADLYNALNDLNNLVITRDENEKLEYYEKFQIIENVFKQKKK PTLKQIAKEILVNEEDIKGYRVTSTGKPEFTNLKVYHDIKDITARKEIIENAELL DQIAKILTIYQSSEDIQEELTNLNSELTQEEIEQISNLKGYTGTHNLSLKAINLIL DELWHTNDNQIAIFNRLKLVPKKVDLSQQKEIPTTLVDDFILSPVVKRSFIQSI KVINAIIKKYGLPNDIIIELAREKNSKDAQKMINEMQKRNRQTNERIEEIIRTTG KENAKYLIEKIKLHDMQEGKCLYSLEAIPLEDLLNNPFNYEVDHIIPRSVSFDN SFNNKVLVKQEEASKKGNRTPFQYLSSSDSKISYETFKKHILNLAKGKGRISK TKKEYLLEERDINRFSVQKDFINRNLVDTRYATRGLMNLLRSYFRVNNLDVK VKSINGGFTSFLRRKWKFKKERNKGYKHHAEDALIIANADFIFKEWKKLDKA KKVMENQMFEEKQAESMPEIETEQEYKEIFITPHQIKHIKDFKDYKYSHRVDK KPNRELINDTLYSTRKDDKGNTLIVNNLNGLYDKDNDKLKKLINKSPEKLLM YHHDPQTYQKLKLIMEQYGDEKNPLYKYYEETGNYLTKYSKKDNGPVIKKI KYYGNKLNAHLDITDDYPNSRNKVVKLSLKPYRFDVYLDNGVYKFVTVKNL DVIKKENYYEVNSKCYEEAKKLKKISNQAEFIASFYNNDLIKINGELYRVIGV NNDLLNRIEVNMIDITYREYLENMNDKRPPRIIKTIASKTQSIKKYSTDILGNL YEVKSKKHPQIIKKGSGGSSGGSSGSETPGTSESATPESSGGSSGGSSTLNIEDE YRLHETSKEPDVSLGSTWLSDFPQAWAETGGMGLAVRQAPLIIPLKATSTPV SIKQYPMSQEARLGIKPHIQRLLDQGILVPCQSPWNTPLLPVKKPGTNDYRPV QDLREVNKRVEDIHPTVPNPYNLLSGLPPSHQWYTVLDLKDAFFCLRLHPTS QPLFAFEWRDPEMGISGQLTWTRLPQGFKNSPTLFDEALHRDLADFRIQHPD LILLQYVDDLLLAATSELDCQQGTRALLQTLGNLGYRASAKKAQICQKQVK YLGYLLKEGQRWLTEARKETVMGQPTPKTPRQLREFLGTAGFCRLWIPGFAE MAAPLYPLTKTGTLFNWGPDQQKAYQEIKQALLTAPALGLPDLTKPFELFVD EKQGYAKGVLTQKLGPWRRPVAYLSKKLDPVAAGWPPCLRMVAAIAVLTK DAGKLTMGQPLVILAPHAVEALVKQPPDRWLSNARMTHYQALLLDTDRVQ FGPVVALNPATLLPLPEEGLQHNCLDILAEAHGTRPDLTDQPLPDADHTWYT DGSSLLQEGQRKAGAAVTTETEVIWAKALPAGTSAQRAELIALTQALKMAE GKKLNVYTDSRYAFATAHIHGEIYRRRGLLTSEGKEIKNKDEILALLKALFLP KRLSIIHCPGHQKGHSAEARGNRMADQAARKAAITETPDTSTLLIENSSPSGG SKRTADGSEFEPKKKRKV（配列番号114）
SPCAS9(H840A)- VRQR-マロニー マウス白血病 ウイルス逆転写酵素 プライム編集因子	MKRTADGSEFESPKKKRKVDKKYSIGLDIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKV LGNTDRHSIKKNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFS NEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRK KLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYN QLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLFGNLIALSLG LTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSD AILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFF DQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRT FDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGN SRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKH SLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVK QLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDIL EDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLIN GIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLH EHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKG QKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVD	

50

【表３３－２】

	QELDINRLSDYDVDAIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVK KMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITK HVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNY HHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKA TAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRK VLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFVSP TVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEV KKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASARELQKGNELALPSKYVNFLYLASHY EKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYN KHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKQYRSTKEVLDATLIH QSITGLYETRIDLSQLGGDSGGSSGGSSGSETPGTSESATPESSGGSSGGSSTLN IEDEYRLHETSKEPDVSLGSTWLSDFPQAWAETGGMGLAVRQAPLIIPLKATS TPVSIKQYPMSQEARLGIKPHIQRLLDQGILVPCQSPWNTPLLPVKKPGTNDY RPVQDLREVNKRVEDIHPTVPNPYNLLSGLPPSHQWYTVLDLKDAFFCLRLH PTSQPLFAFEWRDPEMGISGQLTWTRLPQGFKNSPTLFNEALHRDLADFRIQH PDLILLQYVDDLLLAATSELDCQQGTRALLQTLGNLGYRASAKKAQICQKQV KYLGYLLKEGQRWLTEARKETVMGQPTPKTPRQLREFLGKAGFCRLFIPGFA EMAAPLYPLTKPGTLFNWGPDQQKAYQEIKQALLTAPALGLPDLTKPFELFV DEKQGYAKGVLTQKLGPWRRPVAYLSKKLDPVAAGWPPCLRMVAAIAVLT KDAGKLTMGQPLVILAPHAVEALVKQPPDRWLSNARMTHYQALLLDTDRV QFGPVVALNPATLLPLPEEGLQHNCLDILAEAHGTRPDLTDQPLPDADHTWY TDGSSLLQEGQRKAGAAVTTETEVIWAKALPAGTSAQRAELIALTQALKMA EGKKLNVYTDSRYAFATAHIHGEIYRRRGWLTSEGKEIKNKDEILALLKALFL PKRLSIIHCPGHQKGHSAEARGNRMADQAARKAAITETPDTSTLLIENSSPSG GSKRTADGSEFEPKKKRKV（配列番号115）
SPCAS9（H840A）－ VRER－マロニー マウス白血病 ウイルス逆転写酵素 プライム編集因子	MKRTADGSEFESPKKKRKVDKKYSIGLDIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKV LGNTDRHSIKKNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFS NEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRK KLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYN QLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLFGNLIALSLG LTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSD AILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFF DQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRT FDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGN SRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKH SLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVK QLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDIL EDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLIN GIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLH EHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKG QKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVD QELDINRLSDYDVDAIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVK KMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITK HVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNY HHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKA TAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRK VLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFVSP TVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEV KKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASARELQKGNELALPSKYVNFLYLASHY EKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYN KHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKEYRSTKEVLDATLIH QSITGLYETRIDLSQLGGDSGGSSGGSSGSETPGTSESATPESSGGSSGGSSTLN IEDEYRLHETSKEPDVSLGSTWLSDFPQAWAETGGMGLAVRQAPLIIPLKATS TPVSIKQYPMSQEARLGIKPHIQRLLDQGILVPCQSPWNTPLLPVKKPGTNDY RPVQDLREVNKRVEDIHPTVPNPYNLLSGLPPSHQWYTVLDLKDAFFCLRLH

【表３３－３】

	PTSQPLFAFEWRDPEMGISGQLTWTRLPQGFKNSPTLFNEALHRDLADFRIQH PDLILLQYVDDLLLAATSELDCQQGTRALLQTLGNLGYRASAKKAQICQKQV KYLGYLLKEGQRWLTEARKETVMGQPTPKTPRQLREFLGKAGFCRLFIPGFA EMAAPLYPLTKPGTLFNWGPDQQKAYQEIKQALLTAPALGLPDLTKPFELFV DEKQGYAKGVLTQKLGPWRRPVAYLSKKLDPVAAGWPPCLRMVAAIAVLT KDAGKLTMGQPLVILAPHAVEALVKQPPDRWLSNARMTHYQALLLDTDRV QFGPVVALNPATLLPLPEEGLQHNCLDILAEAHGTRPDLTDQPLPDADHTWY TDGSSLLQEGQRKAGAAVTTETEVIWAKALPAGTSAQRAELIALTQALKMA EGKKLNVYTDSRYAFATAHIHGEIYRRRGWLTSEGKEIKNKDEILALLKALFL PKRLSIIHCPGHQKGHSAEARGNRMADQAARKAAITETPDTSTLLIENSSPSG GSKRTADGSEFEPKKKRKV（配列番号116）

【０４７８】

更に他の態様では、本明細書で企図される方法及び組成物で利用されるプライム編集因子融合タンパク質は、M-MLV逆転写酵素の切断型に融合したCas9ニッカーゼ(例として、Cas9(H840A))を包含してもよい。この態様では、逆転写酵素は4つの変異をもまた含有する(D200N、T306K、W313F、T330P;PE2に存在するL603W変異は短縮を原因としてもはや存在しないということに注意)。この短縮された編集因子をコードするDNA配列は、PE2よりも522bp小さく、よって、DNA配列の送達がそのサイズを原因として難しい適用(すなわち、アデノ随伴ウイルス及びレンチウイルス送達)にとってそれを可能性として有用にする。この態様はCas9(H840A)-MMLV-RT(trunc)又は「短いPE2(PE2-short)」又は「PE2-trunc」と呼ばれ、次のアミノ酸配列を有する:

【表３４－１】

CAS9(H840A)-MMLV-RT(TRUNC) OR PE2-SHORT	MKRTADGSEFESPKKKRKVDKKYSIGLDIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFK VLGNTDRHSIKKNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQ EIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTI YHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSDVDKLFI QLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGL FGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYAD LFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVR QQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLV KLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEK ILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIE RMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSG EQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGT YHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDD KVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFM QLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVD ELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQI LKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDAIVPQS FLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQ RKFDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYD ENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLNAVVG TALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNF FKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVK KTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVV AKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIK LPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKG SPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHR DKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQ SITGLYETRIDLSQLGGDSGGSSGGSSGSETPGTSESATPESSGGSSGGSSTL

50

【表３４－２】

	NIEDEYRLHETSKEPDVSLGSTWLSDFPQAWAETGGMGLAVRQAPLIIPLKATSTPV SIKQYPMSQEARLGIKPHIQRLLDQGILVPCQSPWNTPLLPVKKPGTNDYRPVQDLR EVNKRVEDIHPTVPNPYNLLSGLPPSHQWYTVLDLKDAFFCLRLHPTSQPLFAFEW RDPEMGISGQLTWTRLPQGFKNSPTLFNEALHRDLADFRIQHPDLILLQYVDDLLL AATSELDCQQGTRALLQTLGNLGYRASAKKAQICQKQVKYLGYLLKEGQRWLTEAR KETVMGQPTPKTPRQLREFLGKAGFCRLFIPGFAEMAAPLYPLTKPGTLFNWGPD QQKAYQEIKQALLTAPALGLPDLTKPFELFVDEKQGYAKGVLTQKLGPWRRPVAYL SKKLDPVAAGWPPCLRMVAAIAVLTKDAGKLTMGQPLVILAPHAVEALVKQPPDR WLSNARMTHYQALLLDTDRVQFGPVVALNPATLLPLPEEGLQHNCLDMSRLINSGG SKRTADGSEFEPKKKRKV(配列番号117) キー: 核局在化配列(NLS)上部:(配列番号101)、下部:(配列番号103) CAS9(H840A)(配列番号37) 33アミノ酸リンカー1(配列番号102) *M-MLV切断型逆転写酵素*(配列番号80)

【０４７９】

種々の態様において、本明細書において企図される方法及び組成物で利用されるプライム編集因子融合タンパク質は、PE1、PE2、又は上で指示されているプライム編集因子融合体配列のいずれかと少なくとも約70％同一、少なくとも約80％同一、少なくとも約90％同一、少なくとも約95％同一、少なくとも約96％同一、少なくとも約97％同一、少なくとも約98％同一、少なくとも約99％同一、少なくとも約99.5％同一、又は少なくとも約99.9％同一であるアミノ酸配列を有する上で開示されている配列のいずれかのバリアントをもまた包含してもよい。

【０４８０】

ある態様において、リンカーが、本発明のペプチド又はペプチドドメイン若しくは部分のいずれかを連結するために用いられてもよい(例として、逆転写酵素に連結又は融合されたnapDNAbp)。

【０４８１】

プライム編集因子:修飾PE融合タンパク質(例として、PEmax)

一側面において、本開示は、修飾されたプライム編集因子タンパク質を提供する。一態様において、修飾されたプライム編集因子融合タンパク質は、PEmax(配列番号99)、又は配列番号99と少なくとも80％、少なくとも85％、少なくとも90％、少なくとも95％、少なくとも96％、少なくとも97％、少なくとも98％、少なくとも99％、若しくは少なくとも最大100％の配列同一性を有するアミノ酸配列である。PEmaxの配列は以下の通りである。

キー:

二部分SV40 NLS

SpCas9 R221K N394K H840A

リンカー＝(SGGSx2-二部分SV40 NLS-SGGSx2)(SGGSSGGS KRTADGSEFESPKKKRKV SGGSSGGS)(配列番号105)

Genscriptコドン最適化MMLV RT五変異体(D200N T306K W313F T330P L603W)

他のリンカー配列

c-Myc NLS

【０４８２】

PEmaxタンパク質配列(配列番号99):

MKRTADGSEFESPKKKRKVDKKYSIGLDIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTD
RHSIKKNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSF
FHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIY

LALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILS
ARLSKSRKLENLIAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTY
DDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHH
QDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTE
ELLVKLKREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILT
FRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNL
PNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKV
TVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILE
DIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQ
SGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSP
AIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGI
KELGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDAIVPQS
FLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLT
KAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLK
SKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVY
DVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVW
DKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKY
GGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKE
VKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKG
SPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQ
AENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQ
LGGDSGGSSGGSKRTADGSEFESPKKKRKVSGGSSGGSTLNIEDEYRLHETSKEPDVS
LGSTWLSDFPQAWAETGGMGLAVRQAPLIIPLKATSTPVSIKQYPMSQEARLGIKPH
IQRLLDQGILVPCQSPWNTPLLPVKKPGTNDYRPVQDLREVNKRVEDIHPTVPNPY
NLLSGLPPSHQWYTVLDLKDAFFCLRLHPTSQPLFAFEWRDPEMGISGQLTWTRLP
QGFKNSPTLFNEALHRDLADFRIQHPDLILLQYVDDLLLAATSELDCQQGTRALLQT
LGNLGYRASAKKAQICQKQVKYLGYLLKEGQRWLTEARKETVMGQPTPKTPRQLRE
FLGKAGFCRLFIPGFAEMAAPLYPLTKPGTLFNWGPDQQKAYQEIKQALLTAPALGL
PDLTKPFELFVDEKQGYAKGVLTQKLGPWRRPVAYLSKKLDPVAAGWPPCLRMVA
AIAVLTKDAGKLTMGQPLVILAPHAVEALVKQPPDRWLSNARMTHYQALLLDTDRV
QFGPVVALNPATLLPLPEEGLQHNCLDILAEAHGTRPDLTDQPLPDADHTWYTDGS
SLLQEGQRKAGAAVTTETEVIWAKALPAGTSAQRAELIALTQALKMAEGKKLNVYT
DSRYAFATAHIHGEIYRRRGWLTSEGKEIKNKDEILALLKALFLPKRLSIIHCPGHQK
GHSAEARGNRMADQAARKAAITETPDTSTLLIENSSPSGGSKRTADGSEFESPKKKRK
VGSGPAAKRVKLD

【０４８３】

PEmax DNA配列(配列番号５６６０):

ATGAAACGGACAGCCGACGGAAGCGAGTTCGAGTCACCAAAGAAGAAGCGGAAAGT
CGACAAGAAGTACAGCATCGGCCTGGACATCGGCACCAACTCTGTGGGCTGGGCCG
TGATCACCGACGAGTACAAGGTGCCCAGCAAGAAATTCAAGGTGCTGGGCAACACC
GACCGGCACAGCATCAAGAAGAACCTGATCGGAGCCCTGCTGTTCGACAGCGGCGA
AACAGCCGAGGCCACCCGGCTGAAGAGAACCGCCAGAAGAAGATACACCAGACGGA
AGAACCGGATCTGCTATCTGCAAGAGATCTTCAGCAACGAGATGGCCAAGGTGGAC
GACAGCTTCTTCCACAGACTGGAAGAGTCCTTCCTGGTGGAAGAGGATAAGAAGCA
CGAGCGGCACCCCATCTTCGGCAACATCGTGGACGAGGTGGCCTACCACGAGAAGT
ACCCCACCATCTACCACCTGAGAAAGAAACTGGTGGACAGCACCGACAAGGCCGAC
CTGCGGCTGATCTATCTGGCCCTGGCCCACATGATCAAGTTCCGGGGCCACTTCCT
GATCGAGGGCGACCTGAACCCCGACAACAGCGACGTGGACAAGCTGTTCATCCAGC
TGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTCGAGGAAAACCCCATCAACGCCAGCGGCGTG
GACGCCAAGGCCATCCTGTCTGCCAGACTGAGCAAGAGCAGAAAGCTGGAAAATCT

GATCGCCCAGCTGCCCGGCGAGAAGAAGAATGGCCTGTTCGGAAACCTGATTGCCC
TGAGCCTGGGCCTGACCCCCAACTTCAAGAGCAACTTCGACCTGGCCGAGGATGCC
AAACTGCAGCTGAGCAAGGACACCTACGACGACGACCTGGACAACCTGCTGGCCCA
GATCGGCGACCAGTACGCCGACCTGTTTCTGGCCGCCAAGAACCTGTCCGACGCCA
TCCTGCTGAGCGACATCCTGAGAGTGAACACCGAGATCACCAAGGCCCCCCTGAGC
GCCTCTATGATCAAGAGATACGACGAGCACCACCAGGACCTGACCCTGCTGAAAGC
TCTCGTGCGGCAGCAGCTGCCTGAGAAGTACAAAGAGATTTTCTTCGACCAGAGCA
AGAACGGCTACGCCGGCTACATTGACGGCGGAGCCAGCCAGGAAGAGTTCTACAAG
TTCATCAAGCCCATCCTGGAAAAGATGGACGGCACCGAGGAACTGCTCGTGAAGCT
GAAGAGAGAGGACCTGCTGCGGAAGCAGCGGACCTTCGACAACGGCAGCATCCCCC
ACCAGATCCACCTGGGAGAGCTGCACGCCATTCTGCGGCGGCAGGAAGATTTTTAC
CCATTCCTGAAGGACAACCGGGAAAAGATCGAGAAGATCCTGACCTTCCGCATCCC
CTACTACGTGGGCCCTCTGGCCAGGGGAAACAGCAGATTCGCCTGGATGACCAGAA
AGAGCGAGGAAACCATCACCCCCTGGAACTTCGAGGAAGTGGTGGACAAGGGCGCT
TCCGCCCAGAGCTTCATCGAGCGGATGACCAACTTCGATAAGAACCTGCCCAACGA
GAAGGTGCTGCCCAAGCACAGCCTGCTGTACGAGTACTTCACCGTGTATAACGAGC
TGACCAAAGTGAAATACGTGACCGAGGGAATGAGAAAGCCCGCCTTCCTGAGCGGC
GAGCAGAAAAAGGCCATCGTGGACCTGCTGTTCAAGACCAACCGGAAAGTGACCGT
GAAGCAGCTGAAAGAGGACTACTTCAAGAAAATCGAGTGCTTCGACTCCGTGGAAA
TCTCCGGCGTGGAAGATCGGTTCAACGCCTCCCTGGGCACATACCACGATCTGCTG
AAAATTATCAAGGACAAGGACTTCCTGGACAATGAGGAAAACGAGGACATTCTGGA
AGATATCGTGCTGACCCTGACACTGTTTGAGGACAGAGAGATGATCGAGGAACGGC
TGAAAACCTATGCCCACCTGTTCGACGACAAAGTGATGAAGCAGCTGAAGCGGCGG
AGATACACCGGCTGGGGCAGGCTGAGCCGGAAGCTGATCAACGGCATCCGGGACAA
GCAGTCCGGCAAGACAATCCTGGATTTCCTGAAGTCCGACGGCTTCGCCAACAGAA
ACTTCATGCAGCTGATCCACGACGACAGCCTGACCTTTAAAGAGGACATCCAGAAA
GCCCAGGTGTCCGGCCAGGGCGATAGCCTGCACGAGCACATTGCCAATCTGGCCGG
CAGCCCCGCCATTAAGAAGGGCATCCTGCAGACAGTGAAGGTGGTGGACGAGCTCG
TGAAAGTGATGGGCCGGCACAAGCCCGAGAACATCGTGATCGAAATGGCCAGAGAG
AACCAGACCACCCAGAAGGGACAGAAGAACAGCCGCGAGAGAATGAAGCGGATCGA
AGAGGGCATCAAAGAGCTGGGCAGCCAGATCCTGAAAGAACACCCCGTGGAAAACA
CCCAGCTGCAGAACGAGAAGCTGTACCTGTACTACCTGCAGAATGGGCGGGATATG
TACGTGGACCAGGAACTGGACATCAACCGGCTGTCCGACTACGATGTGGACGCTAT
CGTGCCTCAGAGCTTTCTGAAGGACGACTCCATCGACAACAAGGTGCTGACCAGAA
GCGACAAGAACCGGGGCAAGAGCGACAACGTGCCCTCCGAAGAGGTCGTGAAGAAG
ATGAAGAACTACTGGCGGCAGCTGCTGAACGCCAAGCTGATTACCCAGAGAAAGTT
CGACAATCTGACCAAGGCCGAGAGAGGCGGCCTGAGCGAACTGGATAAGGCCGGCT
TCATCAAGAGACAGCTGGTGGAAACCCGGCAGATCACAAAGCACGTGGCACAGATC
CTGGACTCCCGGATGAACACTAAGTACGACGAGAATGACAAGCTGATCCGGGAAGT
GAAAGTGATCACCCTGAAGTCCAAGCTGGTGTCCGATTTCCGGAAGGATTTCCAGT
TTTACAAAGTGCGCGAGATCAACAACTACCACCACGCCCACGACGCCTACCTGAAC
GCCGTCGTGGGAACCGCCCTGATCAAAAAGTACCCTAAGCTGGAAAGCGAGTTCGT
GTACGGCGACTACAAGGTGTACGACGTGCGGAAGATGATCGCCAAGAGCGAGCAGG
AAATCGGCAAGGCTACCGCCAAGTACTTCTTCTACAGCAACATCATGAACTTTTTC
AAGACCGAGATTACCCTGGCCAACGGCGAGATCCGGAAGCGGCCTCTGATCGAGAC
AAACGGCGAAACCGGGGAGATCGTGTGGGATAAGGGCCGGGATTTTGCCACCGTGC
GGAAAGTGCTGAGCATGCCCCAAGTGAATATCGTGAAAAAGACCGAGGTGCAGACA
GGCGGCTTCAGCAAAGAGTCTATCCTGCCCAAGAGGAACAGCGATAAGCTGATCGC
CAGAAAGAAGGACTGGGACCCTAAGAAGTACGGCGGCTTCGACAGCCCCACCGTGG
CCTATTCTGTGCTGGTGGTGGCCAAAGTGGAAAAGGGCAAGTCCAAGAAACTGAAG

AGTGTGAAAGAGCTGCTGGGGATCACCATCATGGAAAGAAGCAGCTTCGAGAAGAA
TCCCATCGACTTTCTGGAAGCCAAGGGCTACAAAGAAGTGAAAAAGGACCTGATCA
TCAAGCTGCCTAAGTACTCCCTGTTCGAGCTGGAAAACGGCCGGAAGAGAATGCTG
GCCTCTGCCGGCGAACTGCAGAAGGGAAACGAACTGGCCCTGCCCTCCAAATATGT
GAACTTCCTGTACCTGGCCAGCCACTATGAGAAGCTGAAGGGCTCCCCCGAGGATA
ATGAGCAGAAACAGCTGTTTGTGGAACAGCACAAGCACTACCTGGACGAGATCATC
GAGCAGATCAGCGAGTTCTCCAAGAGAGTGATCCTGGCCGACGCTAATCTGGACAA
AGTGCTGTCCGCCTACAACAAGCACCGGGATAAGCCCATCAGAGAGCAGGCCGAGA
ATATCATCCACCTGTTTACCCTGACCAATCTGGGAGCCCCTGCCGCCTTCAAGTACT
TTGACACCACCATCGACCGGAAGAGGTACACCAGCACCAAAGAGGTGCTGGACGCC
ACCCTGATCCACCAGAGCATCACCGGCCTGTACGAGACACGGATCGACCTGTCTCA
GCTGGGAGGTGACTCCGGCGGAAGCTCTGGTGGCAGCAAGCGGACCGCCGACGGCT
CTGAATTCGAGAGCCCTAAGAAGAAAAGAAAGGTGAGCGGAGGCTCTAGCGGCGGA
AGCACCCTGAACATTGAAGACGAGTATAGACTGCATGAAACAAGCAAGGAACCCGA
CGTGTCCCTGGGCTCCACCTGGCTGTCCGACTTTCCCCAGGCCTGGGCCGAGACAG
GAGGAATGGGCCTGGCCGTGCGGCAGGCACCCCTGATCATCCCTCTGAAGGCCACC
TCTACACCCGTGAGCATCAAGCAGTACCCTATGTCTCAGGAGGCCAGACTGGGCAT
CAAGCCTCACATCCAGAGGCTGCTGGACCAGGGCATCCTGGTGCCATGCCAGAGCC
CCTGGAACACACCACTGCTGCCCGTGAAGAAGCCAGGCACCAATGACTATAGACCC
GTGCAGGATCTGAGAGAGGTGAACAAGAGGGTGGAGGATATCCACCCCACCGTGCC
CAACCCTTACAATCTGCTGTCCGGCCTGCCCCCTTCTCACCAGTGGTATACAGTGCT
GGACCTGAAGGATGCCTTCTTTTGTCTGAGACTGCACCCTACCAGCCAGCCACTGT
TCGCCTTTGAGTGGAGGGACCCTGAGATGGGCATCTCTGGCCAGCTGACCTGGACA
CGCCTGCCTCAGGGCTTCAAGAATAGCCCAACACTGTTTAACGAGGCCCTGCACCG
CGACCTGGCAGATTTCCGGATCCAGCACCCAGATCTGATCCTGCTGCAGTACGTGG
ACGATCTGCTGCTGGCCGCCACCAGCGAGCTGGATTGCCAGCAGGGAACACGCGCC
CTGCTGCAGACCCTGGGAAACCTGGGATATAGGGCATCCGCCAAGAAGGCCCAGAT
CTGTCAGAAGCAGGTGAAGTACCTGGGCTATCTGCTGAAGGAGGGCCAGAGATGGC
TGACAGAGGCCAGGAAGGAGACAGTGATGGGCCAGCCAACACCCAAGACCCCAAGA
CAGCTGAGGGAGTTCCTGGGCAAAGCAGGATTTTGCAGGCTGTTCATCCCAGGATT
CGCAGAGATGGCAGCACCTCTGTACCCACTGACCAAGCCGGGCACCCTGTTTAATT
GGGGCCCTGACCAGCAGAAGGCCTATCAGGAGATCAAGCAGGCCCTGCTGACAGCA
CCAGCCCTGGGCCTGCCAGACCTGACCAAGCCTTTCGAGCTGTTTGTGGATGAGAA
GCAGGGCTACGCCAAGGGCGTGCTGACCCAGAAGCTGGGACCATGGAGACGGCCCG
TGGCCTATCTGTCCAAGAAGCTGGACCCAGTGGCAGCAGGATGGCCACCATGCCTG
AGGATGGTGGCAGCAATCGCCGTGCTGACAAAGGATGCCGGCAAGCTGACCATGGG
ACAGCCACTGGTCATCCTGGCACCACACGCAGTGGAGGCCCTGGTGAAGCAGCCTC
CAGATCGCTGGCTGTCTAACGCCCGGATGACACACTACCAGGCCCTGCTGCTGGAC
ACCGATCGCGTGCAGTTTGGCCCTGTGGTGGCCCTGAATCCAGCCACCCTGCTGCC
TCTGCCAGAGGAGGGCCTGCAGCACAACTGTCTGGACATCCTGGCAGAGGCACACG
GAACAAGGCCAGACCTGACCGATCAGCCCCTGCCTGACGCCGATCACACATGGTAT
ACCGATGGAAGCTCCCTGCTGCAGGAGGGCCAGAGGAAGGCAGGAGCAGCAGTGAC
CACAGAGACAGAAGTGATCTGGGCCAAGGCCCTGCCAGCAGGCACATCCGCCCAGC
GGGCCGAGCTGATCGCCCTGACCCAGGCCCTGAAGATGGCCGAGGGCAAGAAGCTG
AACGTGTACACAGACTCCAGATATGCCTTCGCCACCGCACACATCCACGGAGAGAT
CTACAGGCGCCGGGGCTGGCTGACCTCTGAGGGCAAGGAGATCAAGAACAAGGATG
AGATCCTGGCCCTGCTGAAGGCCCTGTTTCTGCCCAAGCGGCTGAGCATCATCCAC
TGTCCTGGACACCAGAAGGGACACTCCGCCGAGGCAAGGGGCAATCGGATGGCCGA
CCAGGCCGCCAGAAAGGCTGCTATTACTGAAACTCCCGACACTTCCACTCTGCTGA
TTGAAAACTCCTCCCCTTCTGGCGGCTCAAAAAGAACCGCCGACGGCAGCGAATTC

GAGTCTCCCAAGAAGAAGAGGAAAGTCGGCTCTGGCCCTGCCGCTAAGAGAGTGAA
GCTGGAC

【０４８４】

配列番号９９のＰＥｍａｘ成分配列:

二部分ＳＶ４０ ＮＬＳ:

ＭＫＲＴＡＤＧＳＥＦＥＳＰＫＫＫＲＫＶ(配列番号１０１)

ＳｐＣａｓ９ Ｒ２２１Ｋ Ｎ３９４Ｋ Ｈ８４０Ａ:

DKKYSIGLDIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFDSGETA
EATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERH
PIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDL
NPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRKLENLIAQLPGE
KKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADL
FLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKY
KEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLKREDLLRKQRTF
DNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFA
WMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFT
VYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFD
SVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEER
LKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRN
FMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVK
VMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVENTQL
QNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDAIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKN
RGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDKAGFIKR
QLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVR
EINNYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKAT
AKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQ
VNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAK
VEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELE
NGRKRMLASAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHK
HYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPA
AFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGD(配列番号１０４)

リンカー＝(ＳＧＧＳｘ２-二部分ＳＶ４０ ＮＬＳ-ＳＧＧＳｘ２):

ＳＧＧＳＳＧＧＳＫＲＴＡＤＧＳＥＦＥＳＰＫＫＫＲＫＶＳＧＧＳＳＧＧＳ(配列番号１０５)

Ｇｅｎｓｃｒｉｐｔコドン最適化ＭＭＬＶ ＲＴ五変異体(Ｄ２００Ｎ Ｔ３０６Ｋ Ｗ３１３Ｆ Ｔ３３０Ｐ Ｌ６０３Ｗ):

TLNIEDEYRLHETSKEPDVSLGSTWLSDFPQAWAETGGMGLAVRQAPLIIPLKATST
PVSIKQYPMSQEARLGIKPHIQRLLDQGILVPCQSPWNTPLLPVKKPGTNDYRPVQD
LREVNKRVEDIHPTVPNPYNLLSGLPPSHQWYTVLDLKDAFFCLRLHPTSQPLFAFE
WRDPEMGISGQLTWTRLPQGFKNSPTLFNEALHRDLADFRIQHPDLILLQYVDDLL
LAATSELDCQQGTRALLQTLGNLGYRASAKKAQICQKQVKYLGYLLKEGQRWLTEA
RKETVMGQPTPKTPRQLREFLGKAGFCRLFIPGFAEMAAPLYPLTKPGTLFNWGPD
QQKAYQEIKQALLTAPALGLPDLTKPFELFVDEKQGYAKGVLTQKLGPWRRPVAYL
SKKLDPVAAGWPPCLRMVAAIAVLTKDAGKLTMGQPLVILAPHAVEALVKQPPDR
WLSNARMTHYQALLLDTDRVQFGPVVALNPATLLPLPEEGLQHNCLDILAEAHGTR
PDLTDQPLPDADHTWYTDGSSLLQEGQRKAGAAVTTETEVIWAKALPAGTSAQRAE
LIALTQALKMAEGKKLNVYTDSRYAFATAHIHGEIYRRRGWLTSEGKEIKNKDEILAL
LKALFLPKRLSIIHCPGHQKGHSAEARGNRMADQAARKAAITETPDTSTLLIENSSP(
配列番号９８)

他のリンカー配列:

ＳＧＧＳ(配列番号１２２)

二部分SV40 NLS:
KRTADGSEFESPKKKRKV(配列番号140)
他のリンカー配列:
GSG(配列番号122)
c-Myc NLS:
PAAKRVKLD(配列番号135)

【0485】

修飾された融合タンパク質は、任意の適切な構造的構成を含んでもよい。例えば、融合タンパク質は、N末端→C末端方向に、napDNAbpをポリメラーゼ(例として、DNA依存性DNAポリメラーゼ又はRNA依存性DNAポリメラーゼ、例として逆転写酵素)に融合されて含んでもよい。他の態様において、融合タンパク質は、N末端→C末端方向に、ポリメラーゼ(例として、逆転写酵素)をnapDNAbpに融合されて含んでもよい。融合したドメインは、任意選択で、リンカー、例としてアミノ酸配列によって連結されてもよい。他の態様において、融合タンパク質は構造NH_2-［napDNAbp］-［ポリメラーゼ］-COOH;又はNH_2-［ポリメラーゼ］-［napDNAbp］-COOHを含んでもよく、「］-［」の夫々のものは任意選択のリンカー配列の存在を指示する。ポリメラーゼが逆転写酵素である態様では、融合タンパク質は構造NH_2-［napDNAbp］-［RT］-COOH;又はNH_2-［RT］-［napDNAbp］-COOHを含んでもよく、「］-［」の夫々のものは任意選択のリンカー配列の存在を指示する。

【0486】

種々の態様において、本明細書において企図される方法及び組成物で利用されるプライム編集因子融合タンパク質は、PEmaxと少なくとも約70%同一、少なくとも約80%同一、少なくとも約90%同一、少なくとも約95%同一、少なくとも約96%同一、少なくとも約97%同一、少なくとも約98%同一、少なくとも約99%同一、少なくとも約99.5%同一、又は少なくとも約99.9%同一であるアミノ酸配列を有する上で開示されている配列のいずれかのバリアントをもまた包含してもよい。

【0487】

ある態様において、リンカーが、本発明のペプチド又はペプチドドメイン若しくは部分のいずれかを連結するために用いられてもよい(例として、逆転写酵素に連結又は融合されたnapDNAbp)。

【0488】

本開示は、本明細書に記載のPEmax変異の1つ以上(すなわち、R221K、N394K、及び/又はH840A)を用いた当技術分野で公知の任意のCas9タンパク質の修飾、及び本明細書に記載のPEmaxアーキテクチャ特徴の1つ以上(例として、最適化されたMMLV RT五変異体、NLS、リンカー等)を用いた任意の修飾Cas9タンパク質の組み合わせを企図する。

【0489】

いくつかの態様では、本明細書に記載のPEmaxタンパク質は、本明細書に開示の以下の他のCas9配列のいずれか、又は対応するアミノ酸位置で本明細書に記載の突然変異の1つ以上で更に修飾されてもよいそのバリアントを包含する。本明細書に記載のPEmax構築物に使用されるnapDNAbpは、Cas9等の任意の適切なホモログ及び/又はオルソログ又は天然に存在する酵素を包含してもよい。Cas9ホモログ及び/又はオルソログはS.pyogenes及びS.thermophilusを包含するがこれらに限定されない種々の種において記載されている。Cas部分はニッカーゼとして構成されてもよい(例として、変異導入されるか、組換え操作されるか、又は別様に天然から得られる)。すなわち、標的二本鎖DNAの一本鎖のみを切断することができる。追加の好適なCas9ヌクレアーゼ及び配列は、本開示に基づき当業者に明らかであろう。またかかるCas9ヌクレアーゼ及び配列は、Chylinski,Rhun,and Charpentier,「The tracrRNA and Cas9 families of type II CRISPR-Cas immunity systems」(2013)RNA Biology 10:5,726-737(この内容全体は参照により本明細書に組み込まれる)に開示された生物及び遺伝子座からのCas

9配列を包含する。いくつかの態様では、Cas9ヌクレアーゼは不活性な(例として不活性化された)DNA切断ドメインを有する。つまり、Cas9はニッカーゼである。いくつかの態様では、Cas9タンパク質は、本明細書に提供されるCas9オルソログのいずれか1つによって提供されるCas9タンパク質のアミノ酸配列と少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも92%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は少なくとも99.5%同一であるアミノ酸配列を含む。

【0490】

プライム編集因子-MMR阻害剤融合タンパク質

本開示は、いくつかの態様では、MMR阻害剤(例として、MMRを阻害するMLH1ドミナントネガティブバリアント等のMMRタンパク質の抗体又はポリペプチド阻害剤)が、プライム編集因子融合タンパク質又はその成分の少なくとも1つに連結されてもよいことを企図する。

【0491】

ある特定の態様において、本明細書中に記載される阻害剤ドメイン、例として、抗MLH1抗体又はMLH1ドミナントネガティブバリアントはまた、そのドメインをプライム編集因子ドメインに融合することによってシスで提供されてもよい。以下の構造のいずれかが企図され、式中、「]-[」は任意選択のリンカーを表す:

【0492】

[napDNAbp]-[逆転写酵素]-[MLH1阻害剤];

【0493】

[逆転写酵素]-[napDNAbp]-[MLH1阻害剤];

【0494】

[MLH1阻害剤]-[逆転写酵素]-[napDNAbp];

【0495】

[MLH1阻害剤]-[napDNAbp]-[逆転写酵素];

【0496】

[napDNAbp]-[MLH1阻害剤]-[逆転写酵素];又は

【0497】

[逆転写酵素]-[MLH1阻害剤]-[napDNAbp]。

【0498】

ある特定の態様において、阻害剤ドメインは、MLH1ドミナントネガティブバリアントである。以下の構造のいずれかが企図され、式中、「]-[」は任意選択のリンカーを表す:

【0499】

[napDNAbp]-[逆転写酵素]-[MLH1ドミナントネガティブバリアント];

【0500】

[逆転写酵素]-[napDNAbp]-[MLH1ドミナントネガティブバリアント];

【0501】

[MLH1ドミナントネガティブバリアント]-[逆転写酵素]-[napDNAbp];

【0502】

[MLH1ドミナントネガティブバリアント]-[napDNAbp]-[逆転写酵素];

【0503】

[napDNAbp]-[MLH1ドミナントネガティブバリアント]-[逆転写酵素];又は

【0504】

[逆転写酵素]-[MLH1ドミナントネガティブバリアント]-[napDNAbp]。

【0505】

特定の他の態様では、本明細書に記載の阻害剤ドメイン、例として抗MMRタンパク質抗体又はMMRタンパク質ドミナントネガティブバリアントはまた、ドメインをプライム編集因子ドメインに融合することによってシスで提供されてもよい。以下の構造のいずれかが企図され、式中、「]-[」は任意選択のリンカーを表す:

【０５０６】
［ｎａｐＤＮＡｂｐ］-［逆転写酵素］-［抗ＭＭＲタンパク質阻害剤］;
【０５０７】
［逆転写酵素］-［ｎａｐＤＮＡｂｐ］-［抗ＭＭＲタンパク質阻害剤］;
【０５０８】
［抗ＭＭＲタンパク質阻害剤］-［逆転写酵素］-［ｎａｐＤＮＡｂｐ］;
【０５０９】
［抗ＭＭＲタンパク質阻害剤］-［ｎａｐＤＮＡｂｐ］-［逆転写酵素］;
【０５１０】
［ｎａｐＤＮＡｂｐ］-［抗ＭＭＲタンパク質阻害剤］-［逆転写酵素］;又は
【０５１１】
［逆転写酵素］-［抗ＭＭＲタンパク質阻害剤］-［ｎａｐＤＮＡｂｐ］、ここで、ＭＭＲタンパク質は、ＭＬＨ１、ＰＭＳ２(又はＭｕｔＬアルファ)、ＰＭＳ１(又はＭｕｔＬベータ)、ＭＬＨ３(又はＭｕｔＬガンマ)、ＭｕｔＳアルファ(ＭＳＨ２-ＭＳＨ６)、ＭｕｔＳベータ(ＭＳＨ２-ＭＳＨ３)、ＭＳＨ２、ＭＳＨ６、ＰＣＮＡ、ＲＦＣ、ＥＸＯ１、ＰＯＬδ及びＰＣＮＡのいずれか１つである。
【０５１２】
特定の態様では、阻害剤ドメインは、ＭＬＨ１、ＰＭＳ２(又はＭｕｔＬアルファ)、ＰＭＳ１(又はＭｕｔＬベータ)、ＭＬＨ３(又はＭｕｔＬガンマ)、ＭｕｔＳアルファ(ＭＳＨ２-ＭＳＨ６)、ＭｕｔＳベータ(ＭＳＨ２-ＭＳＨ３)、ＭＳＨ２、ＭＳＨ６、ＰＣＮＡ、ＲＦＣ、ＥＸＯ１、ＰＯＬδ及びＰＣＮＡ等の任意のＭＭＲタンパク質のドミナントネガティブバリアントである。以下の構造のいずれかが企図され、式中、「］-［」は任意選択のリンカーを表す:
【０５１３】
［ｎａｐＤＮＡｂｐ］-［逆転写酵素］-［任意のＭＭＲタンパク質のドミナントネガティブバリアント］;
【０５１４】
［逆転写酵素］-［ｎａｐＤＮＡｂｐ］-［任意のＭＭＲタンパク質のドミナントネガティブバリアント］;
【０５１５】
［任意のＭＭＲタンパク質のドミナントネガティブバリアント］-［逆転写酵素］-［ｎａｐＤＮＡｂｐ］;
【０５１６】
［任意のＭＭＲタンパク質ｎａｐＤＮＡｂｐのドミナントネガティブバリアント］-［逆転写酵素］;
【０５１７】
［ｎａｐＤＮＡｂｐ］-［任意のＭＭＲタンパク質のドミナントネガティブバリアント］-［逆転写酵素］;又は［逆転写酵素］-［任意のＭＭＲタンパク質のドミナントネガティブバリアント］-［ｎａｐＤＮＡｂｐ］。
【０５１８】
更に、ＭＭＲ阻害剤は、プライム編集因子のドメインの１つのみに融合されてもよく、他のプライム編集因子ドメインとは別個に投与されてもよい。例えば、ＭＭＲ阻害剤はｎａｐＤＮＡｂｐドメインに融合されてもよく、それによってポリメラーゼドメインはトランスで別々に提供される。別の方法では、ＭＭＲ阻害剤は、ポリメラーゼドメインに融合されてもよく、それによってｎａｐＤＮＡｂｐドメインはトランスで別々に提供される。
【０５１９】
Ａ.リンカー
上で定められている通り、本明細書において用いられる用語「リンカー」は、２つの分子又は部分、例として、ヌクレアーゼの結合ドメイン及び切断ドメインを連結する化学基又は分子を指す。いくつかの態様では、リンカーはＲＮＡによってプログラム可能なヌクレアーゼのｇＲＮＡ結合ドメイン及びポリメラーゼ(例として、逆転写酵素)の触媒ドメインを連結する。いくつかの態様では、リンカーはｄＣａｓ９及び逆転写酵素を連結する。典型

的には、リンカーは2つの基、分子、又は他の部分の間に配置されるか又はそれらによってフランキングされ、共有結合を介して夫々の1つに接続され、それゆえに2つを接続する。いくつかの態様では、リンカーはアミノ酸又は複数のアミノ酸(例として、ペプチド又はタンパク質)である。いくつかの態様では、リンカーは有機分子、基、ポリマー、又は化学的部分である。いくつかの態様では、リンカーは、長さが5-100アミノ酸、例えば長さが5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、30～35、35～40、40～45、45～50、50～60、60～70、70～80、80～90、90～100、100～150、又は150～200アミノ酸である。より長い又はより短いリンカーもまた企図される。

【０５２０】

リンカーは共有結合ほども単純であってもよいか、又はそれは長さが多くの原子であるポリマー性リンカーであってもよい。ある態様において、リンカーはポリ(pol)ペプチドであるか又はアミノ酸に基づく。他の態様において、リンカーはペプチド様ではない。ある態様において、リンカーは共有結合である(例として、炭素-炭素結合、ジスルフィド結合、炭素-ヘテロ原子結合等)。ある態様において、リンカーはアミド連結部の炭素-窒素結合である。ある態様において、リンカーは、環状又は非環状の、置換又は無置換の、分枝又は非分枝の脂肪族又はヘテロ脂肪族リンカーである。ある態様において、リンカーはポリマー性である(例として、ポリエチレン、ポリエチレングリコール、ポリアミド、ポリエステル等)。ある態様において、リンカーはアミノアルカン酸のモノマー、二量体、又はポリマーを含む。ある態様において、リンカーはアミノアルカン酸を含む(例として、グリシン、エタン酸、アラニン、ベータアラニン、3-アミノプロパン酸、4-アミノ酪酸、5-ペンタン酸等)。ある態様において、リンカーはアミノヘキサン酸(Ahx)のモノマー、二量体、又はポリマーを含む。ある態様において、リンカーは炭素環部分(例として、シクロペンタン、シクロヘキサン)に基づく。他の態様において、リンカーはポリエチレングリコール部分(PEG)を含む。他の態様において、リンカーはアミノ酸を含む。ある態様において、リンカーはペプチドを含む。ある態様において、リンカーはアリール又はヘテロアリール部分を含む。ある態様において、リンカーはフェニル環に基づく。リンカーは、ペプチドからリンカーへの求核剤(例として、チオール、アミノ)の結合を促進するための官能化部分を包含してもよい。いずれかの求電子剤がリンカーの一部として用いられてもよい。例示の求電子剤は、活性化エステル、活性化アミド、マイケルアクセプター、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化アリール、ハロゲン化アシル、及びイソチオシアネートを包含するが、これらに限定されない。

【０５２１】

いくつかの他の態様では、リンカーは、アミノ酸配列$(GGGGS)_n$(配列番号118)、$(G)_n$(配列番号119)、$(EAAAK)_n$(配列番号120)、$(GGS)_n$(配列番号121)、$(SGGS)_n$(配列番号122)、$(XP)_n$(配列番号123)、又はそれらの任意の組み合わせを含み、nは独立して1～30の整数であり、Xは任意のアミノ酸である。いくつかの態様では、リンカーは、アミノ酸配列(GGS)n(配列番号121)を含み、ここで、nは1、3、又は7である。いくつかの態様では、リンカーは、XTENとも呼ばれるアミノ酸配列SGSETPGTSESATPES(配列番号124)を含む。いくつかの態様では、リンカーはアミノ酸配列SGGSSGGSSGSETPGTSESATPESSGGSSGGS(配列番号125)を含む。いくつかの態様では、リンカーはアミノ酸配列SGGSGGSGGS(配列番号126)を含む。いくつかの態様では、リンカーはアミノ酸配列SGGS(配列番号127)を含む。他の態様において、リンカーはアミノ酸配列SGGSSGGSSGSETPGTSESATPESAGSYPYDVPDYAGSAAPAAKKKKLDGSGSGGSSGGS(配列番号128、60AA)を含む。

【０５２２】

ある態様において、リンカーが、本発明のペプチド又はペプチドドメイン若しくは部分のいずれかを連結するために用いられてもよい(例として、逆転写酵素に連結又は融合されたnapDNAbp)。

【０５２３】

上で定められている通り、本明細書において用いられる用語「リンカー」は、2つの分子又は部分、例として、ヌクレアーゼの結合ドメイン及び切断ドメインを連結する化学基又は分子を指す。いくつかの態様では、リンカーはRNAによってプログラム可能なヌクレアーゼのgRNA結合ドメイン及びリコンビナーゼの触媒ドメインを連結する。いくつかの態様では、リンカーはdCas9及び逆転写酵素を連結する。典型的には、リンカーは2つの基、分子、又は他の部分の間に配置されるか又はそれらによってフランキングされ、共有結合を介して夫々の1つに接続され、それゆえに2つを接続する。いくつかの態様では、リンカーはアミノ酸又は複数のアミノ酸(例として、ペプチド又はタンパク質)である。いくつかの態様では、リンカーは有機分子、基、ポリマー、又は化学的部分である。いくつかの態様では、リンカーは、長さが5-100アミノ酸、例えば長さが5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、30～35、35～40、40～45、45～50、50～60、60～70、70～80、80～90、90～100、100～150、又は150～200アミノ酸である。より長い又はより短いリンカーもまた企図される。

【０５２４】

リンカーは共有結合ほども単純であってもよいか、又はそれは長さが多くの原子であるポリマー性リンカーであってもよい。ある態様において、リンカーはポリ(pol)ペプチドであるか又はアミノ酸に基づく。他の態様において、リンカーはペプチド様ではない。ある態様において、リンカーは共有結合である(例として、炭素-炭素結合、ジスルフィド結合、炭素-ヘテロ原子結合等)。ある態様において、リンカーはアミド連結部の炭素-窒素結合である。ある態様において、リンカーは、環状又は非環状の、置換又は無置換の、分枝又は非分枝の脂肪族又はヘテロ脂肪族リンカーである。ある態様において、リンカーはポリマー性である(例として、ポリエチレン、ポリエチレングリコール、ポリアミド、ポリエステル等)。ある態様において、リンカーはアミノアルカン酸のモノマー、二量体、又はポリマーを含む。ある態様において、リンカーはアミノアルカン酸を含む(例として、グリシン、エタン酸、アラニン、ベータアラニン、3-アミノプロパン酸、4-アミノ酪酸、5-ペンタン酸等)。ある態様において、リンカーはアミノヘキサン酸(Ahx)のモノマー、二量体、又はポリマーを含む。ある態様において、リンカーは炭素環部分(例として、シクロペンタン、シクロヘキサン)に基づく。他の態様において、リンカーはポリエチレングリコール部分(PEG)を含む。他の態様において、リンカーはアミノ酸を含む。ある態様において、リンカーはペプチドを含む。ある態様において、リンカーはアリール又はヘテロアリール部分を含む。ある態様において、リンカーはフェニル環に基づく。リンカーは、ペプチドからリンカーへの求核剤(例として、チオール、アミノ)の結合を促進するための官能化部分を包含してもよい。いずれかの求電子剤がリンカーの一部として用いられてもよい。例示の求電子剤は、活性化エステル、活性化アミド、マイケルアクセプター、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化アリール、ハロゲン化アシル、及びイソチオシアネートを包含するが、これらに限定されない。

【０５２５】

いくつかの他の態様では、リンカーは、アミノ酸配列(GGGGS)n(配列番号118)、(G)n(配列番号119)、(EAAAK)$_n$(配列番号120)、(GGS)$_n$(配列番号121)、(SGGS)n(配列番号122)、(XP)n(配列番号123)、又はそれらの任意の組み合わせを含み、nは独立して1～30の整数であり、Xは任意のアミノ酸である。いくつかの態様では、リンカーは、アミノ酸配列(GGS)n(配列番号121)を含み、ここで、nは1、3、又は7である。いくつかの態様では、リンカーは、XTENとも呼ばれるアミノ酸配列SGSETPGTSESATPES(配列番号124)を含む。いくつかの態様では、リンカーはアミノ酸配列SGGSSGGSSGSETPGTSESATPESSGGSSGGS(配列番号125)を含む。いくつかの態様では、リンカーはアミノ酸配列SGGSGGSGGS(配列番号126)を含む。いくつかの態様では、リンカーはアミノ酸配列SGGS(配列番号127)を含む。

【０５２６】

特に、以下のリンカーが様々な態様において使用されて、プライム編集因子ドメインを

互いに結合し得る:GGS(配列番号129);GGSGGS(配列番号130);GGSGGSGGS(配列番号131);SGGSSGGSSGSETPGTSESATPESSGGSSGGSS(配列番号102);SGSETPGTSESATPES(配列番号124)、XTENとも呼ばれる、SGGSSGGSSGSETPGTSESATPESAGSYPYDVPDYAGSAAPAAKKKKLDGSGSGGSSGG S(配列番号128)。

【0527】

PE融合タンパク質はまた、napDNAbp(例として、Cas9ドメイン)及びポリメラーゼドメイン(例として、RTドメイン)以外の様々な他のドメインを含んでもよい。例えば、napDNAbpがCas9であり、ポリメラーゼがRTである場合、PE融合タンパク質は、Cas9ドメインをRTドメインと結合する1つ以上のリンカーを含んでもよい。リンカーはまた、核局在化配列(NLS)又はFEN1(又は他のフラップエンドヌクレアーゼ)等の他の機能的ドメインをPE融合タンパク質又はそのドメインに結合してもよい。

【0528】

いくつかの態様では、PE融合タンパク質は、DNAミスマッチ修復経路の阻害剤(例として、本明細書に記載のMLH1dn)を含んでもよい。ある特定の態様において、PE融合タンパク質及びDNAミスマッチ修復経路の阻害剤は、リンカーを介して融合される。いくつかの態様では、リンカーは自己加水分解性リンカーである。適切な自己加水分解性リンカーは、2A自己切断性ペプチドを含むアミノ酸配列を包含するが、これらに限定されない。2A自己切断ペプチドは、タンパク質翻訳中にリボソームスキッピングを誘導することができ、その結果、リボソームが2つの遺伝子又は2つの遺伝子断片間にペプチド結合を形成することができない。本明細書中に記載される融合タンパク質においてリンカーとして使用されてもよい例示的な2A自己切断性ペプチドは、以下のアミノ酸配列を包含する。

T2A-EGRGSLLTCGDVEENPGP(配列番号233)
P2A-ATNFSLLKQAGDVEENPGP(配列番号234)
E2A-QCTNYALLKLAGDVESNPGP(配列番号235)
F2A-VKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP(配列番号236)

【0529】

特定の態様では、本明細書に記載のPE融合タンパク質は、配列番号234のアミノ酸配列を含むリンカーによってMLH1dnに融合される。

【0530】

B.核局在配列(NLS)

様々な態様では、PE融合タンパク質は、細胞核へのタンパク質の移行を促進するのを助ける1つ以上の核局在化配列(NLS)を含んでもよい。そのような配列は当技術分野で周知であり、配列番号1、101、103、133～139によって表される例を包含し得る。

【0531】

上のNLS例は限定しない。PE融合タンパク質はいずれかの公知のNLS配列を含んでもよく、Cokol et al.,「Finding nuclear localization signals,」EMBO Rep.,2000,1(5):411-415及びFreitas et al.,「Mechanisms and Signals for the Nuclear Import of Proteins,」Current Genomics,2009,10(8):550-7に記載されているもののいずれかを包含する。これらの夫々は参照によって本明細書に組み込まれる。

【0532】

様々な態様において、本明細書中に開示される方法及び組成物において利用されるプライム編集因子及びプライム編集因子をコードする構築物は、1つ以上の、好ましくは少なくとも2つの核局在化シグナルを更に含む。ある態様において、プライム編集因子は少なくとも2つのNLSを含む。少なくとも2つのNLSによる態様では、NLSは同じNLSであり得るか、又はそれらは異なるNLSであり得る。加えて、NLSはプライム編集因子の残りの部分との融合タンパク質の一部として発現されてもよい。いくつかの態様では、NLSの1以上は双節型NLS(「bpNLS」)である。ある態様において、本開示の融合タンパク質は2つの双節型NLSを含む。いくつかの態様では、本開示の融合タンパク質は2つより

も多くの双節型NLSを含む。

【０５３３】

NLS融合の位置付けはプライム編集因子のN末端、C末端、又は配列内であり得る(例としてコードされるnapDNAbp構成要素(例としてCas9)及びポリメラーゼドメイン(例として逆転写酵素ドメイン)の間に挿入される。

【０５３４】

NLSは当該技術分野のいずれかの公知のNLS配列であってもよい。NLSはまた、核局在のためのいずれかの将来に発見されるNLSであってもよい。NLSはまた、いずれかの天然に存在するNLS又はいずれかの天然に存在しないNLS(例として、1以上の所望の変異を有するNLS)であってもよい。

用語「核局在化配列」又は「NLS」は、タンパク質の細胞核中への、例えば核輸送による、インポート(import)を促進するアミノ酸配列を指す。核局在化配列は当該技術分野において知られており、当業者に明らかであろう。例えば、NLS配列は、2001年5月31日にWO/2001/038547として公開された2000年11月23日出願のPlank et al.の国際PCT出願PCT/EP2000/011690に記載されている。これの内容は参照によって本明細書に組み込まれる。いくつかの態様では、NLSはアミノ酸配列PKKKRKV(配列番号132)、MDSLLMNRRKFLYQFKNVRWAKGRRETYLC(配列番号1)、KRTADGSEFESPKKKRKV(配列番号140)、又はKRTADGSEFEPKKKRKV(配列番号141)を含む。他の態様において、NLSはアミノ酸配列NLSKRPAAIKKAGQAKKKK(配列番号142)、PAAKRVKLD(配列番号135)、RQRRNELKRSF(配列番号143)、NQSSNFGPMKGGNFGGRSSGPYGGGGQYFAKPRNQGGY(配列番号144)を含む。

【０５３５】

本開示の一側面において、プライム編集因子は、1以上の核局在シグナル(NLS)、好ましくは少なくとも2つのNLSによって修飾されてもよい。ある態様において、プライム編集因子は2以上のNLSによって修飾される。本開示は、本開示のときに当該技術分野で公知のいずれかの核局在シグナル又は本出願時の後の現況技術によって同定されるか若しくはさもなければ利用可能にされるいずれかの核局在シグナルの使用を企図する。代表的な核局在シグナルは、配列が発現される細胞の核にタンパク質を導くペプチド配列である。核局在シグナルは支配的には塩基性であり、タンパク質のアミノ酸配列のほとんどどこにでも配置され得、一般的には、4アミノ酸(Autieri&Agrawal,(1998)J.Biol.Chem.273:14731-37、参照によって本明細書に組み込まれる)～8アミノ酸の短い配列を含み、典型的にはリジン及びアルギニン残基がリッチである(Magin et al.,(2000)Virology 274:11-16、参照によって本明細書に組み込まれる)。核局在シグナルは多くの場合にはプロリン残基を含む。種々の核局在シグナルが同定されており、細胞質から細胞の核への生物学的分子の輸送を成し遂げるために用いられている。例として、Tinland et al.,(1992)Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.89:7442-46;Moede et al.,(1999)FEBS Lett.461:229-34を参照。これは参照によって組み込まれる。移行は現行では核膜孔タンパク質を伴うと考えられる。

【０５３６】

ほとんどのNLSは3つの一般的な群に分類され得る:(i)SV40ラージT抗原NLS(PKKKRKV(配列番号132))によって例示される一部分NLS;(ii)XenopusヌクレオプラスミンNLS(KRXXXXXXXXXXKKKK(配列番号145))によって例示される、可変の数のスペーサアミノ酸によって分離された2つの塩基性ドメインからなる二部分モチーフ;並びに(iii)非標準的な配列、例えばhnRNP A1タンパク質のM9、インフルエンザウイルス核タンパク質NLS、及び酵母Gal4タンパク質NLS(Dingwall and Laskey 1991)。

核局在シグナルはタンパク質のアミノ酸配列上の種々の点に出現する。NLSはタンパク質のN末端、C末端、及び中心領域から同定されている。それゆえに、本開示は、プライム編集因子のC末端、N末端、及び内部の領域において1以上のNLSによって修飾されてもよいプライム編集因子を提供する。核局在シグナルそれ自体と例えば強直的に又は立体的に干渉しないようにして、構成要素NLS残基として機能しないより長い配列の残基

が選択されるべきである。よって、NLSを含む配列の組成に厳格な限定はないが、事実上、かかる配列は長さ及び組成が機能的に限定され得る。

【０５３７】

本開示は、1以上のNLSを包含するようにプライム編集因子を修飾するためのいずれかの好適な手段を企図する。一側面において、プライム編集因子は、そのN末端又はそのC末端(又は両方)において1以上のNLSに翻訳的に融合されているプライム編集因子タンパク質を発現するように、すなわちプライム編集因子-NLS融合体構築物を形成するように、操作されてもよい。他の態様において、プライム編集因子をコードするヌクレオチド配列は、コードされるプライム編集因子の内部の領域に1以上のNLSをコードする読み枠を組み込むように遺伝子修飾されてもよい。加えて、NLSは、プライム編集因子とN末端に、C末端に、又は内部に、例としてそしてタンパク質の中心領域に取り付けられたNLSアミノ酸配列との間にコードされる種々のアミノ酸リンカー又はスペーサ領域を包含してもよい。それゆえに、本開示は、プライム編集因子及び1以上のNLSを含む融合タンパク質を発現するためのヌクレオチド構築物、ベクター、及びホスト細胞をもまた可能にする。

【０５３８】

本明細書に記載の方法及び組成物で利用されるプライム編集因子は核局在シグナルをもまた含んでもよく、これらは、1つ以上のリンカー、例としてそしてポリマー性、アミノ酸、核酸、多糖、化学的、又は核酸リンカー要素を介してプライム編集因子に連結される。本開示の企図される範囲内のリンカーはいずれかの限定を有することを意図されず、いずれかの好適なタイプの分子(例として、ポリマー、アミノ酸、多糖、核酸、脂質、又はいずれかの合成化学的リンカードメイン)であり得、プライム編集因子及び1以上のNLSの間に結合(例として、共有結合的連結、水素結合)を形成することを成就するいずれかの好適な戦略によって、プライム編集因子に連結され得る。

【０５３９】

C.フラップエンドヌクレアーゼ(例としてFEN1)

種々の態様において、PE融合タンパク質は1つ以上のフラップエンドヌクレアーゼ(例としてFEN1)を含んでもよく、これは5'一本鎖DNAフラップの除去を触媒する酵素を指す。これらは、細胞プロセス(DNA複製を包含する)の最中に形成された5'フラップの除去を処理する酵素である。本明細書に記載の方法及び組成物で利用されるプライム編集は、内因的に供給されるフラップエンドヌクレアーゼ又はトランスで提供されるものを利用して、プライム編集中に標的部位に形成された内因性DNAの5'フラップを除去してもよい。フラップエンドヌクレアーゼは当該技術分野において知られており、Patel et al.,「Flap endonucleases pass 5'-flaps through a flexible arch using a disorder-thread-order mechanism to confer specificity for free 5'-ends,」Nucleic Acids Research,2012,40(10):4507-4519及びTsutakawa et al.,「Human flap endonuclease structures,DNA double-base flipping,and a unified understanding of the FEN1 superfamily,」Cell,2011,145(2):198-211(これらの各々は参照により本明細書に組み込まれる)に記載のものから見出され得る。例示のフラップエンドヌクレアーゼは、以下のアミノ酸配列によって表され得るFEN1である:

【表３５】

説明	配列	配列番号
FEN1 野生型(wt)	MGIQGLAKLIADVAPSAIRENDIKSYFGRKVAIDASMSIYQFLIAVRQGGDVLQNEEGETTSHLMGMFYRTIRMMENGIKPVYVFDGKPPQLKSGELAKRSERRAEAEKQLQQAQAAGAEQEVEKFTKRLVKVTKQHNDECKHLLSLMGIPYLDAPSEAEASCAALVKAGKVYAAATEDMDCLTFGSPVLMRHLTASEAKKLPIQEFHLSRILQELGLNQEQFVDLCILLGSDYCESIRGIGPKRAVDLIQKHKSIEEIVRRLDPNKYPVPENWLHKEAHQLFLEPEVLDPESVELKWSEPNEEELIKFMCGEKQFSEERIRSGVKRLSKSRQGSTQGRLDDFFKVTGSLSSAKRKEPEPKGSTKKKAKTGAAGKFKRGK	146

【０５４０】

フラップエンドヌクレアーゼは、いずれかのFEN1バリアント、変異体、又は他のフラップエンドヌクレアーゼオルソログ、ホモログ、若しくはバリアントをもまた包含してもよい。非限定的なFEN1バリアントの例は以下の通りである。

【表３６－１】

説明	配列	配列番号
FEN1 K168R(FEN1 wtに対して)	MGIQGLAKLIADVAPSAIRENDIKSYFGRKVAIDASMSIYQFLIAVRQGGDVLQN EEGETTSHLMGMFYRTIRMMENGIKPVYVFDGKPPQLKSGELAKRSERRAEAE KQLQQAQAAGAEQEVEKFTKRLVKVTKQHNDECKHLLSLMGIPYLDAPSEAEA SCAALVRAGKVYAAATEDMDCLTFGSPVLMRHLTASEAKKLPIQEFHLSRILQE LGLNQEQFVDLCILLGSDYCESIRGIGPKRAVDLIQKHKSIEEIVRRLDPNKYPVP ENWLHKEAHQLFLEPEVLDPESVELKWSEPNEEELIKFMCGEKQFSEERIRSGV KRLSKSRQGSTQGRLDDFFKVTGSLSSAKRKEPEPKGSTKKKAKTGAAGKFKR GK	147
FEN1 S187A(FEN1 wtに対して)	MGIQGLAKLIADVAPSAIRENDIKSYFGRKVAIDASMSIYQFLIAVRQGGDVLQN EEGETTSHLMGMFYRTIRMMENGIKPVYVFDGKPPQLKSGELAKRSERRAEAE KQLQQAQAAGAEQEVEKFTKRLVKVTKQHNDECKHLLSLMGIPYLDAPSEAEA SCAALVKAGKVYAAATEDMDCLTFGAPVLMRHLTASEAKKLPIQEFHLSRILQ ELGLNQEQFVDLCILLGSDYCESIRGIGPKRAVDLIQKHKSIEEIVRRLDPNKYPV PENWLHKEAHQLFLEPEVLDPESVELKWSEPNEEELIKFMCGEKQFSEERIRSGV KRLSKSRQGSTQGRLDDFFKVTGSLSSAKRKEPEPKGSTKKKAKTGAAGKFKR GK	148
FEN1 K354R(FEN1 wtに対して)	MGIQGLAKLIADVAPSAIRENDIKSYFGRKVAIDASMSIYQFLIAVRQGGDVLQN EEGETTSHLMGMFYRTIRMMENGIKPVYVFDGKPPQLKSGELAKRSERRAEAE KQLQQAQAAGAEQEVEKFTKRLVKVTKQHNDECKHLLSLMGIPYLDAPSEAEA SCAALVKAGKVYAAATEDMDCLTFGSPVLMRHLTASEAKKLPIQEFHLSRILQE LGLNQEQFVDLCILLGSDYCESIRGIGPKRAVDLIQKHKSIEEIVRRLDPNKYPVP ENWLHKEAHQLFLEPEVLDPESVELKWSEPNEEELIKFMCGEKQFSEERIRSGV KRLSKSRQGSTQGRLDDFFKVTGSLSSARRKEPEPKGSTKKKAKTGAAGKFKR GK	149
GEN1	MGVNDLWQILEPVKQHIPLRNLGGKTIAVDLSLWVCEAQTVKKMMGSVMKPH LRNLFFRISYLTQMDVKLVFVMEGEPPKLKADVISKRNQSRYGSSGKSWSQKTG RSHFKSVLRECLHMLECLGIPWVQAAGEAEAMCAYLNAGGHVDGCLTNDGDT FLYGAQTVYRNFTMNTKDPHVDCYTMSSIKSKLGLDRDALVGLAILLGCDYLP KGVPGVGKEQALKLIQILKGQSLLQRFNRWNETSCNSSPQLLVTKKLAHCSVCS HPGSPKDHERNGCRLCKSDKYCEPHDYEYCCPCEWHRTEHDRQLSEVENNIKK KACCCEGFPFHEVIQEFLLNKDKLVKVIRYQRPDLLLFQRFTLEKMEWPNHYAC EKLLVLLTHYDMIERKLGSRNSNQLQPIRIVKTRIRNGVHCFEIEWEKPEHYAME DKQHGEFALLTIEEESLFEAAYPEIVAVYQKQKLEIKGKKQKRIKPKENNLPEPD EVMSFQSHMTLKPTCEIFHKQNSKLNSGISPDPTLPQESISASLNSLLLPKNTPCL NAQEQFMSSLRPLAIQQIKAVSKSLISESSQPNTSSHNISVIADLHLSTIDWEGTSF	150

【表３６－２】

	SNSPAIQRNTFSHDLKSEVESELSAIPDGFENIPEQLSCESERYTANIKKVLDEDSD GISPEEHLLSGITDLCLQDLPLKERIFTKLSYPQDNLQPDVNLKTLSILSVKESCIA NSGSDCTSHLSKDLPGIPLQNESRDSKILKGDQLLQEDYKVNTSVPYSVSNTVV KTCNVRPPNTALDHSRKVDMQTTRKILMKKSVCLDRHSSDEQSAPVFGKAKYT TQRMKHSSQKHNSSHFKESGHNKLSSPKIHIKETEQCVRSYETAENEESCFPDST KSSLSSLQCHKKENNSGTCLDSPLPLRQRLKLRFQST	
ERCC5	MGVQGLWKLLECSGRQVSPEALEGKILAVDISIWLNQALKGVRDRHGNSIENP HLLTLFHRLCKLLFFRIRPIFVFDGDAPLLKKQTLVKRRQRKDLASSDSRKTTEK LLKTFLKRQAIKTAFRSKRDEALPSLTQVRRENDLYVLPPLQEEEKHSSEEEDEK EWQERMNQKQALQEEFFHNPQAIDIESEDFSSLPPEVKHEILTDMKEFTKRRRTL FEAMPEESDDFSQYQLKGLLKKNYLNQHIEHVQKEMNQQHSGHIRRQYEDEGG FLKEVESRRVVSEDTSHYILIKGIQAKTVAEVDSESLPSSSKMHGMSFDVKSSPC EKLKTEKEPDATPPSPRTLLAMQAALLGSSSEEELESENRRQARGRNAPAAVDE GSISPRTLSAIKRALDDDEDVKVCAGDDVQTGGPGAEEMRINSSTENSDEGLKV RDGKGIPFTATLASSSVNSAEEHVASTNEGREPTDSVPKEQMSLVHVGTEAFPIS DESMIKDRKDRLPLESAVVRHSDAPGLPNGRELTPASPTCTNSVSKNETHAEVL EQQNELCPYESKFDSSLLSSDDETKCKPNSASEVIGPVSLQETSSIVSVPSEAVDN VENVVSFNAKEHENFLETIQEQQTTESAGQDLISIPKAVEPMEIDSEESESDGSFIE VQSVISDEELQAEFPETSKPPSEQGEEELVGTREGEAPAESESLLRDNSERDDVD GEPQEAEKDAEDSLHEWQDINLEELETLESNLLAQQNSLKAQKQQQERIAATVT GQMFLESQELLRLFGIPYIQAPMEAEAQCAILDLTDQTSGTITDDSDIWLFGARH VYRNFFNKNKFVEYYQYVDFHNQLGLDRNKLINLAYLLGSDYTEGIPTVGCVT AMEILNEFPGHGLEPLLKFSEWWHEAQKNPKIRPNPHDTKVKKKLRTLQLTPGF PNPAVAEAYLKPVVDDSKGSFLWGKPDLDKIREFCQRYFGWNRTKTDESLFPV LKQLDAQQTQLRIDSFFRLAQQEKEDAKRIKSQRLNRAVTCMLRKEKEAAASEI EAVSVAMEKEFELLDKAKRRKTQKRGITNTLEESSSLKRKRLSDSKRKNTCGGFL GETCLSESSDGSSSEDAESSSLMNVQRRTAAKEPKTSASDSQNSVKEAPVKNGG ATTSSSSDSDDDGGKEKMVLVTARSVFGKKRRKLRRARGRKRKT	151

【０５４１】

様々な態様では、本明細書で企図される方法及び組成物で利用されるプライム編集因子融合タンパク質は、上記の配列のいずれかと少なくとも約７０％同一、少なくとも約８０％同一、少なくとも約９０％同一、少なくとも約９５％同一、少なくとも約９６％同一、少なくとも約９７％同一、少なくとも約９８％同一、少なくとも約９９％同一、少なくとも約９９.５％同一、又は少なくとも約９９.９％同一であるアミノ酸配列を有する上記で開示された配列の任意のフラップエンドヌクレアーゼバリアントを包含してもよい。５'端一本鎖ＤＮＡフラップの除去を容易化するために本方法によって利用されてもよい他のエンドヌクレアーゼは、(１)ｔｒｅｘ２、(２)ｅｘｏ１エンドヌクレアーゼを包含するが、これらに限定されない(例として、Ｋｅｉｊｚｅｒｓ ｅｔ ａｌ.,Ｂｉｏｓｃｉ Ｒｅｐ.２０１５,３５(３):ｅ００２０６)。

【０５４２】

Ｔｒｅｘ２

３'３プライム修復エキソヌクレアーゼ２(ＴＲＥＸ２)-ヒト［受託番号ＮＭ_０８０７０１］

ＭＳＥＡＰＲＡＥＴＦＶＦＬＤＬＥＡＴＧＬＰＳＶＥＰＥＩＡＥＬＳＬＦＡＶＨＲＳＳＬＥＮＰＥＨＤＥＳＧＡＬＶＬＰＲＶＬＤＫＬＴＬＣＭＣＰＥＲＰＦＴＡＫＡＳＥＩＴＧＬＳＳＥＧＬＡＲＣＲＫＡＧＦＤＧＡＶＶＲＴＬＱＡＦＬＳＲＱＡＧＰＩＣＬＶＡＨＮＧＦＤＹＤＦＰＬＬＣＡＥＬＲＲＬＧＡＲＬＰＲＤＴＶＣＬＤＴＬＰＡＬＲＧＬＤＲＡＨＳＨＧＴＲＡＲＧＲＱＧＹＳＬＧＳＬＦＨＲＹＦＲＡＥＰＳＡＡＨＳＡＥＧＤＶＨＴＬＬＬＩＦＬＨＲＡＡＥＬＬＡＷＡＤＥＱＡＲＧＷＡＨＩＥＰＭＹＬＰＰＤＤＰＳＬＥＡ(配列番号１５２).

【０５４３】

３'３プライム修復エキソヌクレアーゼ２(ＴＲＥＸ２)-マウス［受託番号ＮＭ_０１１９０７］

ＭＳＥＰＰＲＡＥＴＦＶＦＬＤＬＥＡＴＧＬＰＮＭＤＰＥＩＡＥＩＳＬＦＡＶＨＲＳＳＬＥＮＰＥＲＤＤＳＧＳＬＶＬＰＲＶＬＤＫＬＴＬＣＭＣＰＥＲＰＦＴＡＫＡＳＥＩＴＧＬＳＳＥＳＬＭＨＣＧＫＡＧＦＮＧＡＶＶＲＴＬＱＧＦＬＳＲＱＥＧＰＩＣＬＶＡＨＮＧＦＤＹＤＦＰＬＬＣＴＥＬＱＲＬＧＡＨＬＰＱＤＴＶＣＬＤＴＬＰＡＬＲＧＬＤＲＡＨＳＨＧＴＲＡＱＧＲＫＳＹＳＬＡＳＬＦＨＲＹＦＱＡＥＰＳＡＡＨＳＡＥＧＤＶＨＴＬＬＬＩＦＬＨＲＡＰＥＬＬＡＷＡＤＥＱＡＲＳＷＡＨＩＥＰＭＹＶＰＰＤＧＰＳＬＥＡ(配列番号１５３).

【０５４４】

3'3プライム修復エキソヌクレアーゼ2(TREX2)-ラット［受託番号NM_001107580]
MSEPLRAETFVFLDLEATGLPNMDPEIAEISLFAVHRSSLENPERDDSGSLVLPRVLD
KLTLCMCPERPFTAKASEITGLSSEGLMNCRKAAFNDAVVRTLQGFLSRQEGPICLV
AHNGFDYDFPLLCTELQRLGAHLPRDTVCLDTLPALRGLDRVHSHGTRAQGRKSYS
LASLFHRYFQAEPSAAHSAEGDVNTLLLIFLHRAPELLAWADEQARSWAHIEPMYV
PPDGPSLEA(配列番号154).

【0545】

ExoI

ヒトエキソヌクレアーゼ1(EXO1)は、DNAミスマッチ修復(MMR)、マイクロ媒介末端結合(micro-mediated end-joining、相同組換え(HR)、及び複製を包含する、多くの種々のDNA代謝プロセスに関係する。ヒトEXO1は、真核生物ヌクレアーゼRad2/XPGのファミリーに属し、これはまたFEN1及びGEN1も包含する。Rad2/XPGファミリーは、ファージからヒトまでの種を通してヌクレアーゼドメインが保存されている。EXO1遺伝子産物は、5'エキソヌクレアーゼと5'フラップ活性との両方を呈する。加えて、EXO1は、固有の5'RNase H活性も含有する。ヒトEXO1は、二本鎖DNA(dsDNA)、ニック、ギャップ、シュードY構造のプロセシングに対し高親和性を有し、遺伝で受け継いだそのフラップ活性を使用してホリデイ接点を分解し得る。ヒトEXO1はMMRに関係し、MLH1及びMSH2と直接相互作用する保存された結合ドメインを含有する。EXO1核酸分解活性は、PCNA、MutSα(MSH2/MSH6複合体)、14-3-3、MRN、及び9-1-1複合体によって正に刺激される。

【0546】

エキソヌクレアーゼ1(EXO1)受託番号NM_003686(Homo sapiensエキソヌクレアーゼ1(EXO1)、転写産物バリアント3)-アイソフォームA
MGIQGLLQFIKEASEPIHVRKYKGQVVAVDTYCWLHKGAIACAEKLAKGEPTDRYVG
FCMKFVNMLLSHGIKPILVFDGCTLPSKKEVERSRRERRQANLLKGKQLLREGKVSE
ARECFTRSINITHAMAHKVIKAARSQGVDCLVAPYEADAQLAYLNKAGIVQAIITEDS
DLLAFGCKKVILKMDQFGNGLEIDQARLGMCRQLGDVFTEEKFRYMCILSGCDYLSS
LRGIGLAKACKVLRLANNPDIVKVIKKIGHYLKMNITVPEDYINGFIRANNTFLYQLV
FDPIKRKLIPLNAYEDDVDPETLSYAGQYVDDSIALQIALGNKDINTFEQIDDYNPDT
AMPAHSRSHSWDDKTCQKSANVSSIWHRNYSPRPESGTVSDAPQLKENPSTVGVER
VISTKGLNLPRKSSIVKRPRSAELSEDDLLSQYSLSFTKKTKKNSSEGNKSLSFSEVFV
PDLVNGPTNKKSVSTPPRTRNKFATFLQRKNEESGAVVVPGTRSRFFCSSDSTDCVS
NKVSIQPLDETAVTDKENNLHESEYGDQEGKRLVDTDVARNSSDDIPNNHIPGDHIP
DKATVFTDEESYSFESSKFTRTISPPTLGTLRSCFSWSGGLGDFSRTPSPSPSTALQQF
RRKSDSPTSLPENNMSDVSQLKSEESSDDESHPLREEACSSQSQESGEFSLQSSNASK
LSQCSSKDSDSEESDCNIKLLDSQSDQTSKLRLSHFSKKDTPLRNKVPGLYKSSSADS
LSTTKIKPLGPARASGLSKKPASIQKRKHHNAENKPGLQIKLNELWKNFGFKKF(配列番号155).

【0547】

エキソヌクレアーゼ1(EXO1)受託番号NM_006027(Homo sapiensエキソヌクレアーゼ1(EXO1)、転写産物バリアント3)-アイソフォームB
MGIQGLLQFIKEASEPIHVRKYKGQVVAVDTYCWLHKGAIACAEKLAKGEPTDRYVG
FCMKFVNMLLSHGIKPILVFDGCTLPSKKEVERSRRERRQANLLKGKQLLREGKVSE
ARECFTRSINITHAMAHKVIKAARSQGVDCLVAPYEADAQLAYLNKAGIVQAIITEDS
DLLAFGCKKVILKMDQFGNGLEIDQARLGMCRQLGDVFTEEKFRYMCILSGCDYLSS
LRGIGLAKACKVLRLANNPDIVKVIKKIGHYLKMNITVPEDYINGFIRANNTFLYQLV
FDPIKRKLIPLNAYEDDVDPETLSYAGQYVDDSIALQIALGNKDINTFEQIDDYNPDT
AMPAHSRSHSWDDKTCQKSANVSSIWHRNYSPRPESGTVSDAPQLKENPSTVGVER
VISTKGLNLPRKSSIVKRPRSAELSEDDLLSQYSLSFTKKTKKNSSEGNKSLSFSEVFV

PDLVNGPTNKKSVSTPPRTRNKFATFLQRKNEESGAVVVPGTRSRFFCSSDSTDCVS
NKVSIQPLDETAVTDKENNLHESEYGDQEGKRLVDTDVARNSSDDIPNNHIPGDHIP
DKATVFTDEESYSFESSKFTRTISPPTLGTLRSCFSWSGGLGDFSRTPSPSPSTALQQF
RRKSDSPTSLPENNMSDVSQLKSEESSDDESHPLREEACSSQSQESGEFSLQSSNASK
LSQCSSKDSDSEESDCNIKLLDSQSDQTSKLRLSHFSKKDTPLRNKVPGLYKSSSADS
LSTTKIKPLGPARASGLSKKPASIQKRKHHNAENKPGLQIKLNELWKNFGFKKDSEK
LPPCKKPLSPVRDNIQLTPEAEEDIFNKPECGRVQRAIFQ(配列番号156).

【０５４８】

エキソヌクレアーゼ1(EXO1)受託番号NM_001319224(Homo sapiensエキソヌクレアーゼ1(EXO1)、転写産物バリアント4)-アイソフォームC

MGIQGLLQFIKEASEPIHVRKYKGQVVAVDTYCWLHKGAIACAEKLAKGEPTDRYVG
FCMKFVNMLLSHGIKPILVFDGCTLPSKKEVERSRRERRQANLLKGKQLLREGKVSE
ARECFTRSINITHAMAHKVIKAARSQGVDCLVAPYEADAQLAYLNKAGIVQAIITEDS
DLLAFGCKKVILKMDQFGNGLEIDQARLGMCRQLGDVFTEEKFRYMCILSGCDYLSS
LRGIGLAKACKVLRLANNPDIVKVIKKIGHYLKMNITVPEDYINGFIRANNTFLYQLV
FDPIKRKLIPLNAYEDDVDPETLSYAGQYVDDSIALQIALGNKDINTFEQIDDYNPDT
AMPAHSRSHSWDDKTCQKSANVSSIWHRNYSPRPESGTVSDAPQLKENPSTVGVER
VISTKGLNLPRKSSIVKRPRSELSEDDLLSQYSLSFTKKTKKNSSEGNKSLSFSEVFVP
DLVNGPTNKKSVSTPPRTRNKFATFLQRKNEESGAVVVPGTRSRFFCSSDSTDCVSN
KVSIQPLDETAVTDKENNLHESEYGDQEGKRLVDTDVARNSSDDIPNNHIPGDHIPD
KATVFTDEESYSFESSKFTRTISPPTLGTLRSCFSWSGGLGDFSRTPSPSPSTALQQFR
RKSDSPTSLPENNMSDVSQLKSEESSDDESHPLREEACSSQSQESGEFSLQSSNASKL
SQCSSKDSDSEESDCNIKLLDSQSDQTSKLRLSHFSKKDTPLRNKVPGLYKSSSADSL
STTKIKPLGPARASGLSKKPASIQKRKHHNAENKPGLQIKLNELWKNFGFKKDSEKL
PPCKKPLSPVRDNIQLTPEAEEDIFNKPECGRVQRAIFQ(配列番号157).

【０５４９】

D.<u>インテイン及び分裂インテイン</u>

いくつかの態様では(例として、AAV粒子を用いるin vivoのプライム編集因子の送達)、ポリペプチド(例として、デアミナーゼ又はnapDNAbp)又は融合タンパク質(例としてプライム編集因子)をN末端の半分及びC末端の半分へと分裂し、それらを別個に送達し、次いでそれらの共局在が完全なタンパク質(又は場合に応じて融合タンパク質)を細胞内で再形成することを許すことが有利であってもよいということは理解されるであろう。タンパク質又は融合タンパク質の別個の半分同士は、夫々が、タンパク質トランススプライシングの機序による完全なタンパク質又は融合タンパク質の再形成を容易化するための分裂インテインタグを含んでもよい。

【０５５０】

分裂インテインによって触媒されるタンパク質トランススプライシングは、タンパク質ライゲーションのための全く酵素的な方法を提供する。分裂インテインは本質的には一続きのインテイン(例としてミニインテイン)であり、夫々Nインテイン及びCインテインという名称の2つのピースへと分裂されている。分裂インテインのNインテイン及びCインテインは、非共有結合的に会合して活性なインテインを形成し、一続きのインテインがするのと本質的に同じやり方でスプライシング反応を触媒し得る。分裂インテインは天然に見出され、実験室でもまた操作されている。本明細書において用いられる用語「分裂インテイン」は、1以上のペプチド結合切断がN末端及びC末端アミノ酸配列の間に存在するいずれかのインテインを指し、その結果、N末端及びC末端配列が別個の分子になり、これらは、トランススプライシング反応について機能的であるインテインへと非共有結合的に再会合又は再構成し得る。いずれかの触媒的に活性なインテイン又はそのフラグメントが、本発明の方法への使用のための分裂インテインを導出するために用いられてもよい。例えば、一側面において、分裂インテインは真核生物インテインに由来されてもよい。別の側面において、分裂インテインは細菌インテインに由来されてもよい。別の側面におい

て、分裂インテインは古細菌インテインに由来されてもよい。好ましくは、そのように導出された分裂インテインは、トランススプライシング反応を触媒することにとって必須のアミノ酸配列のみを所有するであろう。

【０５５１】

本明細書において用いられる「N末端分裂インテイン(In)」は、トランススプライシング反応について機能的であるN末端アミノ酸配列を含むいずれかのインテイン配列を指す。Inは、それゆえに、トランススプライシングが生起するときにスプライスアウトされる配列をもまた含む。Inは、天然に存在するインテイン配列のN末端部分の修飾である配列を含み得る。例えば、かかる追加の及び/又は変異した残基の包含がInをトランススプライシングにおいて非機能的にしない限り、Inは追加のアミノ酸残基及び/又は変異した残基を含み得る。好ましくは、追加の及び/又は変異した残基の包含は、Inのトランススプライシング活性を改善又は増強する。

【０５５２】

本明細書において用いられる「C末端分裂インテイン(Ic)」は、トランススプライシング反応について機能的であるC末端アミノ酸配列を含むいずれかのインテイン配列を指す。一側面において、Icは一続きの4～7アミノ酸残基を含み、これらの少なくとも4アミノ酸はそれが由来されたインテイン最後のβ鎖からである。Icは、それゆえに、トランススプライシングが生起するときにスプライスアウトされる配列をもまた含む。Icは、天然に存在するインテイン配列のC末端部分の修飾である配列を含み得る。例えば、かかる追加の及び/又は変異した残基の包含がInをトランススプライシングにおいて非機能的にしない限り、Icは追加のアミノ酸残基及び/又は変異した残基を含み得る。好ましくは、追加の及び/又は変異した残基の包含は、Icのトランススプライシング活性を改善又は増強する。

【０５５３】

本発明のいくつかの態様では、Ic又はInに連結されたペプチドは、とりわけ蛍光基、ビオチン、ポリエチレングリコール(PEG)、アミノ酸アナログ、非天然のアミノ酸、リン酸基、グリコシル基、放射性同位体標識、及び医薬分子を包含する追加の化学的部分を含み得る。他の態様において、Icに連結されたペプチドは、とりわけケトン、アルデヒド、Cys残基、及びLys残基を包含する1以上の化学反応性基を含み得る。「インテインスプライシングポリペプチド(ISP)」が存在するときには、分裂インテインのNインテイン及びCインテインは非共有結合的に会合して活性なインテインを形成し、スプライシング反応を触媒し得る。本明細書において用いられる「インテインスプライシングポリペプチド(ISP)」は、Ic、In、又は両方が分裂インテインから除去されるときに留まる分裂インテインのアミノ酸配列の部分を指す。ある態様において、InはISPを含む。別の態様では、IcはISPを含む。更に別の態様では、ISPはInにもIcにも共有結合的に連結されていない別個のペプチドである。

【０５５４】

分裂インテインは、ミニインテインの構造上に見出される-12の保存されたベータ鎖間の構造化されていないループ又は介在アミノ酸配列中に1以上の分裂部位を操作することによって、一続きのインテインから作成されてもよい。分裂の作成が、タンパク質スプライシング活性が失われる十分な度合まではインテインの構造、特に構造化されたベータ鎖を遮断しないであろうという条件で、ベータ鎖間の領域内の分裂部位の位置のいくらかのフレキシビリティーが存在してもよい。

【０５５５】

タンパク質トランススプライシングでは、1つの前駆体タンパク質はNインテインによって後続されるNエクステインパーツからなり、別の前駆体タンパク質はCエクステインパーツによって後続されるCインテインからなり、トランススプライシング反応(一緒にN及びCインテインによって触媒される)が2つのインテイン配列を切除、2つのエクステイン配列をペプチド結合によって連結する。酵素反応であるタンパク質トランススプライシングは、非常に低い(例としてマイクロモル)濃度のタンパク質で働き得、生理条件下にお

いて実行され得る。

【０５５６】

例示の配列は次の通りである:

【表３７－１】

名称	リガンド依存性インテインの配列
2-4 インテイン	CLAEGTRIFDPVTGTTHRIEDVVDGRKPIHVVAAAKDGTLLARPVVSWFDQGTRDVIGLRIA GGAIVWATPDHKVLTEYGWRAAGELRKGDRVAGPGGSGNSLALSLTADQMVSALLDAEP PILYSEYDPTSPFSEASMMGLLTNLADRELVHMINWAKRVPGFVDLTLHDQAHLLECAWLE ILMIGLVWRSMEHPGKLLFAPNLLLDRNQGKCVEGMVEIFDMLLATSSRFRMMNLQGEEF VCLKSIILLNSGVYTFLSSTLKSLEEKDHIHRALDKITDTLIHLMAKAGLTLQQQHQRLAQLL LILSHIRHMSNKGMEHLYSMKYKNVVPLYDLLLEMLDAHRLHAGGSGASRVQAFADALD DKFLHDMLAEELRYSVIREVLPTRRARTFDLEVEELHTLVAEGVVVHNC(配列番号158)
3-2 インテイン	CLAEGTRIFDPVTGTTHRIEDVVDGRKPIHVVAVAKDGTLLARPVVSWFDQGTRDVIGLRIA GGAIVWATPDHKVLTEYGWRAAGELRKGDRVAGPGGSGNSLALSLTADQMVSALLDAEP PILYSEYDPTSPFSEASMMGLLTNLADRELVHMINWAKRVPGFVDLTLHDQAHLLECAWLE ILMIGLVWRSMEHPGKLLFAPNLLLDRNQGKCVEGMVEIFDMLLATSSRFRMMNLQGEEF VCLKSIILLNSGVYTFLSSTLKSLEEKDHIHRALDKITDTLIHLMAKAGLTLQQQHQRLAQLL LILSHIRHMSNKGMEHLYSMKYTNVVPLYDLLLEMLDAHRLHAGGSGASRVQAFADALDD KFLHDMLAEELRYSVIREVLPTRRARTFDLEVEELHTLVAEGVVVHNC (配列番号159)

【表３７－２】

30R3-1 インテイン	CLAEGTRIFDPVTGTTHRIEDVVDGRKPIHVVAAAKDGTLLARPVVSWFDQGTRDVIGLRIA GGATVWATPDHKVLTEYGWRAAGELRKGDRVAGPGGSGNSLALSLTADQMVSALLDAEP PIPYSEYDPTSPFSEASMMGLLTNLADRELVHMINWAKRVPGFVDLTLHDQAHLLECAWLE ILMIGLVWRSMEHPGKLLFAPNLLLDRNQGKCVEGMVEIFDMLLATSSRFRMMNLQGEEF VCLKSHLLNSGVYTFLSSTLKSLEEKDHIHRALDKITDTLIHLMAKAGLTLQQQHQRLAQLL LILSHIRHMSNKGMEHLYSMKYKNVVPLYDLLLEMLDAHRLHAGGSGASRVQAFADALD DKFLHDMLAEGLRYSVIREVLPTRRARTFDLEVEELHTLVAEGVVVHNC（配列番号160）
30R3-2 インテイン	CLAEGTRIFDPVTGTTHRIEDVVDGRKPIHVVAAAKDGTLLARPVVSWFDQGTRDVIGLRIA GGATVWATPDHKVLTEYGWRAAGELRKGDRVAGPGGSGNSLALSLTADQMVSALLDAEP PILYSEYDPTSPFSEASMMGLLTNLADRELVHMINWAKRVPGFVDLTLHDQAHLLECAWLE ILMIGLVWRSMEHPGKLLFAPNLLLDRNQGKCVEGMVEIFDMLLATSSRFRMMNLQGEEF VCLKSHLLNSGVYTFLSSTLKSLEEKDHIHRALDKITDTLIHLMAKAGLTLQQQHQRLAQLL LILSHIRHMSNKGMEHLYSMKYKNVVPLYDLLLEMLDAHRLHAGGSGASRVQAFADALD DKFLHDMLAEELRYSVIREVLPTRRARTFDLEVEELHTLVAEGVVVHNC（配列番号161）
30R3-3 インテイン	CLAEGTRIFDPVTGTTHRIEDVVDGRKPIHVVAAAKDGTLLARPVVSWFDQGTRDVIGLRIA GGATVWATPDHKVLTEYGWRAAGELRKGDRVAGPGGSGNSLALSLTADQMVSALLDAEP PIPYSEYDPTSPFSEASMMGLLTNLADRELVHMINWAKRVPGFVDLTLHDQAHLLECAWLE ILMIGLVWRSMEHPGKLLFAPNLLLDRNQGKCVEGMVEIFDMLLATSSRFRMMNLQGEEF VCLKSHLLNSGVYTFLSSTLKSLEEKDHIHRALDKITDTLIHLMAKAGLTLQQQHQRLAQLL LILSHIRHMSNKGMEHLYSMKYKNVVPLYDLLLEMLDAHRLHAGGSGASRVQAFADALD DKFLHDMLAEELRYSVIREVLPTRRARTFDLEVEELHTLVAEGVVVHNC（配列番号162）
37R3-1 インテイン	CLAEGTRIFDPVTGTTHRIEDVVDGRKPIHVVAAAKDGTLLARPVVSWFDQGTRDVIGLRIA GGATVWATPDHKVLTEYGWRAAGELRKGDRVAGPGGSGNSLALSLTADQMVSALLDAEP PILYSEYNPTSPFSEASMMGLLTNLADRELVHMINWAKRVPGFVDLTLHDQAHLLERAWLE ILMIGLVWRSMEHPGKLLFAPNLLLDRNQGKCVEGMVEIFDMLLATSSRFRMMNLQGEEF VCLKSHLLNSGVYTFLSSTLKSLEEKDHIHRALDKITDTLIHLMAKAGLTLQQQHQRLAQLL LILSHIRHMSNKGMEHLYSMKYKNVVPLYDLLLEMLDAHRLHAGGSGASRVQAFADALD DKFLHDMLAEGLRYSVIREVLPTRRARTFDLEVEELHTLVAEGVVVHNC（（配列番号163）
37R3-2 インテイン	CLAEGTRIFDPVTGTTHRIEDVVDGRKPIHVVAAAKDGTLLARPVVSWFDQGTRDVIGLRIA GGAIVWATPDHKVLTEYGWRAAGELRKGDRVAGPGGSGNSLALSLTADQMVSALLDAEP PILYSEYDPTSPFSEASMMGLLTNLADRELVHMINWAKRVPGFVDLTLHDQAHLLERAWLE ILMIGLVWRSMEHPGKLLFAPNLLLDRNQGKCVEGMVEIFDMLLATSSRFRMMNLQGEEF VCLKSHLLNSGVYTFLSSTLKSLEEKDHIHRALDKITDTLIHLMAKAGLTLQQQHQRLAQLL LILSHIRHMSNKGMEHLYSMKYKNVVPLYDLLLEMLDAHRLHAGGSGASRVQAFADALD DKFLHDMLAEGLRYSVIREVLPTRRARTFDLEVEELHTLVAEGVVVHNC（配列番号164）
37R3-3 インテイン	CLAEGTRIFDPVTGTTHRIEDVVDGRKPIHVVAVAKDGTLLARPVVSWFDQGTRDVIGLRIA GGATVWATPDHKVLTEYGWRAAGELRKGDRVAGPGGSGNSLALSLTADQMVSALLDAEP PILYSEYDPTSPFSEASMMGLLTNLADRELVHMINWAKRVPGFVDLTLHDQAHLLERAWLE ILMIGLVWRSMEHPGKLLFAPNLLLDRNQGKCVEGMVEIFDMLLATSSRFRMMNLQGEEF VCLKSHLLNSGVYTFLSSTLKSLEEKDHIHRALDKITDTLIHLMAKAGLTLQQQHQRLAQLL LILSHIRHMSNKGMEHLYSMKYKNVVPLYDLLLEMLDAHRLHAGGSGASRVQAFADALD DKFLHDMLAEELRYSVIREVLPTRRARTFDLEVEELHTLVAEGVVVHNC（配列番号165）

【０５５７】

インテインは連続ドメインとして最も頻繁に見出されるが、いくつかは自然に分裂された形態で存在する。この場合、2つのフラグメントは別個のポリペプチドとして発現され、スプライシングが起こる前に会合しなければならない、いわゆるタンパク質トランススプライシングである。

【０５５８】

例示的な分裂インテインは、2つのサブユニット、すなわちDnaE-N及びDnaE-Cを含むSsp DnaEインテインである。2つの異なるサブユニットは、DnaE-N及びDnaE-Cサブユニットを夫々コードする別々の遺伝子、すなわちdnaE-n及びdnaE-cによってコードされる。DnaEは、Synechocytis sp.PCC6803における天然に存在する分裂インテインであり、それぞれがDnaE-N又はDnaE-Cのいずれかとの融合物を含む2つの別個のタンパク質のトランススプライシングを指示することができる。

【０５５９】

更なる天然に存在するか又は操作されたスプリットインテイン配列は、本明細書に記載

の全インテイン配列又は当技術分野で利用可能なものから公知であるか、又は作製され得る。スプリットインテイン配列の例は、Stevens et al.,「A promiscuous split intein with expanded protein engineering applications,」PNAS,2017,Vol.114:8538-8543;Iwai et al.,「Highly efficient protein trans-splicing by a naturally split DnaE intein from Nostc punctiforme,FEBS Lett,580:1853-1858に見出され得、これらの各々は参照により本明細書に組み込まれる)。更なる分裂インテイン配列は、例えば、国際公開第2013/045632号、国際公開第2014/055782号、国際公開第2016/069774号、及び欧州特許第2877490号に見出され得、これらの各々の内容は参照により本明細書に組み込まれる。更に、トランスでのタンパク質スプライシングがin vivo及びin vitroで記載されており(Shingledecker,et al.,Gene 207:187(1998),Southworth,et al.,EMBO J.17:918(1998);Mills,et al.,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,95:3543-3548(1998);Lew,et al.,J.Biol.Chem.,273:15887-15890(1998);Wu,et al.,Biochim.Biophys.Acta 35732:1(1998b),Yamazaki,et al.,J.Am.Chem.Soc.120:5591(1998),Evans,et al.,J.Biol.Chem.275:9091(2000);Otomo,et al.,Biochemistry 38:16040-16044(1999);Otomo,et al.,J.Biolmol.NMR 14:105-114(1999);Scott,et al.,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 96:13638-13643(1999))、続いてライゲーションを受けて機能的産物を形成する2つの不活性断片に関するタンパク質を発現する機会を提供する。

【０５６０】

RNA-タンパク質相互作用ドメイン

種々の態様において、2つの別個のタンパク質ドメイン(例として、Cas9ドメイン及びポリメラーゼドメイン)は、「RNA-タンパク質動員システム」、例えば「MS2タグ付け技術」を用いることによって、機能的な複合体(2つの別個のタンパク質ドメインを含む融合タンパク質の機能と同様)を形成するように互いに共局在させられてもよい。かかるシステムは、一般的には、1つのタンパク質ドメインを「RNA-タンパク質相互作用ドメイン」(「RNA-タンパク質動員ドメイン」としてもまた公知)によって、他をRNA-タンパク質相互作用ドメイン、例として特定のヘアピン構造を特異的に認識及び結合する「RNA結合タンパク質」によってタグ付けする。これらのタイプのシステムは、プライム編集因子のドメイン同士を共局在させるために及びUGIドメイン等の追加の機能性を多重フラッププライム編集因子に動員するために活用され得る。1つの例では、MS2タグ付け技術は、ファージのゲノム上に存在するステムループ又はヘアピン構造、すなわち「MS2ヘアピン」とのMS2バクテリオファージコートタンパク質(「MCP」又は「MS2cp」)の相互作用に基づく。MS2ヘアピンのケースでは、それはMS2バクテリオファージコートタンパク質(MCP)によって認識及び結合される。それゆえに、1つの例示的シナリオでは、デアミナーゼ-MS2融合体はCas9-MCP融合体を動員し得る。

【０５６１】

RNA-タンパク質相互作用の他のモジュールドメインの総説は、当該技術分野において、例えば、Johansson et al.,「RNA recognition by the MS2 phage coat protein,」Sem Virol.,1997,Vol.8(3):176-185;Delebecque et al.,「Organization of intracellular reactions with rationally designed RNA assemblies,」Science,2011,Vol.333:470-474;Mali et al.,「Cas9 transcriptional activators for target specificity screening and paired nickases for cooperative genome engineering,」Nat.Biotechnol.,2013,Vol.31:833-838;及びZalatan et al.,「Engineering complex synthetic transcriptional programs with CRISPR RNA scaffolds,」Cell,2015,Vol.160:339-350(これら各々はその全体が参照されることによって本明細書に組み込まれる)において記載されている。他の系も、PCPタンパク質を特異的に動員するPP7ヘアピン、及びComタンパク質を特異的に動員する「com」ヘアピンを包含する。Zalatan et al.を参照。

【０５６２】

MS2ヘアピン(すなわち、「MS2アプタマー」と呼ばれる)のヌクレオチド配列は以下:

GCCAACATGAGGATCACCCATGTCTGCAGGGCC(配列番号166)である。

MCP又はMS2cpのアミノ酸配列は以下:GSASNFTQFVLVDNGGTGDVTVAPSNFANGVAEWISSNSRSQAYKVTCSVRQSSAQNRKYTIKVEVPKVATQTVGGEELPVAGWRSYLNMELTIPIFATNSDCELIVKAMQGLLKDGNPIPSAIAANSGIY(配列番号167)である。

【0563】

E.UGIドメイン

他の態様では、本明細書に記載の方法及び組成物で利用されるプライム編集因子は、1つ以上のウラシルグリコシラーゼ阻害剤ドメインを含んでもよい。本明細書において用いられる用語「ウラシルグリコシラーゼ阻害剤(UGI)」又は「UGIドメイン」は、ウラシルDNAグリコシラーゼ塩基除去修復酵素を阻害することができるタンパク質を指す。いくつかの態様では、UGIドメインは、野生型UGI又は配列番号168で明示されるUGIを含む。いくつかの態様では、本明細書において提供されるUGIタンパク質は、UGIのフラグメント、及びUGI又はUGIフラグメントに対して相同的なタンパク質を包含する。例えば、いくつかの態様では、UGIドメインは、配列番号168で明示されるアミノ酸配列のフラグメントを含む。いくつかの態様では、UGIフラグメントは、配列番号168で明示されるアミノ酸配列の少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は少なくとも99.5%を含むアミノ酸配列を含む。いくつかの態様では、UGIは、配列番号168で明示されるアミノ酸配列に対して相同的なアミノ酸配列、又は配列番号168で明示されるアミノ酸配列のフラグメントに対して相同的なアミノ酸配列を含む。いくつかの態様では、UGI若しくはUGIのフラグメント又はUGI若しくはUGIフラグメントのホモログを含むタンパク質は、「UGIバリアント」と呼ばれる。UGIバリアントはUGI又はそのフラグメントに対する相同性を共有する。例えば、UGIバリアントは、野生型UGI又は配列番号168で明示されるUGIと少なくとも70%同一、少なくとも75%同一、少なくとも80%同一、少なくとも85%同一、少なくとも90%同一、少なくとも95%同一、少なくとも96%同一、少なくとも97%同一、少なくとも98%同一、少なくとも99%同一、少なくとも99.5%同一、又は少なくとも99.9%同一である。いくつかの態様では、UGIバリアントは、フラグメントが野生型UGI又は配列番号168で明示されるUGIの対応するフラグメントと少なくとも70%同一、少なくとも80%同一、少なくとも90%同一、少なくとも95%同一、少なくとも96%同一、少なくとも97%同一、少なくとも98%同一、少なくとも99%同一、少なくとも99.5%同一、又は少なくとも99.9%であるようにして、UGIのフラグメントを含む。いくつかの態様では、UGIは次のアミノ酸配列を含む:

ウラシル-DNAグリコシラーゼ阻害剤:

＞sp｜P14739｜UNGI_BPPB2 MTNLSDIIEKETGKQLVIQESILMLPEEVEEVIGNKPESDILVHTAYDESTDENVMLLTSDAPEYKPWALVIQDSNGENKIKML(配列番号168).

【0564】

本明細書に記載の方法及び組成物で利用されるプライム編集因子は1より多くのUGIドメインを含んでもよく、これらは本明細書に記載の1つ以上のリンカーによって分離されてもよい。

【0565】

F.追加のPE要素

ある態様において、本明細書に記載の方法及び組成物で利用されるプライム編集因子は塩基修復の阻害剤を含んでもよい。用語「塩基修復の阻害剤」又は「IBR」は、核酸修復酵素、例えば塩基除去修復酵素の活性を阻害することができるタンパク質を指す。いくつかの態様では、IBRはOGG塩基除去修復の阻害剤である。いくつかの態様では、IBRは塩基除去修復の阻害剤(「iBER」)である。塩基除去修復の例示の阻害剤は、APE1、Endo III、Endo IV、Endo V、Endo VIII、Fpg、hOGG1、hNEIL1、T7 EndoI、T4PD

G、UDG、hSMUG1、及びhAAGの阻害剤を包含する。いくつかの態様では、IBRはEndo V又はhAAGの阻害剤である。いくつかの態様では、IBRは、触媒的に不活性なグリコシラーゼ又は触媒的に不活性なジオキシゲナーゼ、又はオキシダーゼの低分子若しくはペプチド阻害剤、あるいはそれらのバリアントであってもよいiBERである。いくつかの態様では、IBRは、TDG阻害剤、MBD4阻害剤、又はAlkBH酵素の阻害剤であってもよいiBERである。いくつかの態様では、IBRは、触媒的に不活性なTDG又は触媒的に不活性なMBD4を含むiBERである。例示の触媒的に不活性なTDGは配列番号172(ヒトTDG)のN140A変異体である。

【０５６６】

いくつかの例示のグリコシラーゼは下で提供される。これらのグリコシラーゼドメインのいずれかの触媒的に不活性化されたバリアントは、本開示で提供される方法及び組成物で利用されるプライム編集因子のnapDNAbp又はポリメラーゼドメインに融合されてもよいiBERである。

【０５６７】

OGG(ヒト)

MPARALLPRRMGHRTLASTPALWASIPCPRSELRLDLVLPSGQSFRWREQSPAHWSGVLADQVWTLTQTEEQLHCTVYRGDKSQASRPTPDELEAVRKYFQLDVTLAQLYHHWGSVDSHFQEVAQKFQGVRLLRQDPIECLFSFICSSNNNIARITGMVERLCQAFGPRLIQLDDVTYHGFPSLQALAGPEVEAHLRKLGLGYRARYVSASARAILEEQGGLAWLQQLRESSYEEAHKALCILPGVGTKVADCICLMALDKPQAVPVDVHMWHIAQRDYSWHPTTSQAKGPSPQTNKELGNFFRSLWGPYAGWAQAVLFSADLRQSRHAQEPPAKRRKGSKGPEG(配列番号169)

【０５６８】

MPG(ヒト)

MVTPALQMKKPKQFCRRMGQKKQRPARAGQPHSSSDAAQAPAEQPHSSSDAAQAPCPRERCLGPPTTPGPYRSIYFSSPKGHLTRLGLEFFDQPAVPLARAFLGQVLVRRLPNGTELRGRIVETEAYLGPEDEAAHSRGGRQTPRNRGMFMKPGTLYVYIIYGMYFCMNISSQGDGACVLLRALEPLEGLETMRQLRSTLRKGTASRVLKDRELCSGPSKLCQALAINKSFDQRDLAQDEAVWLERGPLEPSEPAVVAAARVGVGHAGEWARKPLRFYVRGSPWVSVVDRVAEQDTQA(配列番号170)

【０５６９】

MBD4(ヒト)

MGTTGLESLSLGDRGAAPTVTSSERLVPDPPNDLRKEDVAMELERVGEDEEQMMIKRSSECNPLLQEPIASAQFGATAGTECRKSVPCGWERVVKQRLFGKTAGRFDVYFISPQGLKFRSKSSLANYLHKNGETSLKPEDFDFTVLSKRGIKSRYKDCSMAALTSHLQNQSNNSNWNLRTRSKCKKDVFMPPSSSSELQESRGLSNFTSTHLLLKEDEGVDDVNFRKVRKPKGKVTILKGIPIKKTKKGCRKSCSGFVQSDSKRESVCNKADAESEPVAQKSQLDRTVCISDAGACGETLSVTSEENSLVKKKERSLSSGSNFCSEQKTSGIINKFCSAKDSEHNEKYEDTFLESEEIGTKVEVVERKEHLHTDILKRGSEMDNNCSPTRKDFTGEKIFQEDTIPRTQIERRKTSLYFSSKYNKEALSPPRRKAFKKWTPPRSPFNLVQETLFHDPWKLLIATIFLNRTSGKMAIPVLWKFLEKYPSAEVARTADWRDVSELLKPLGLYDLRAKTIVKFSDEYLTKQWKYPIELHGIGKYGNDSYRIFCVNEWKQVHPEDHKLNKYHDWLWENHEKLSLS(配列番号171)

TDG(ヒト)

MEAENAGSYSLQQAQAFYTFPFQQLMAEAPNMAVVNEQQMPEEVPAPAPAQEPVQEAPKGRKRKPRTTEPKQPVEPKKPVESKKSGKSAKSKEKQEKITDTFKVKRKVDRFNGVSEAELLTKTLPDILTFNLDIVIIGINPGLMAAYKGHHYPGPGNHFWKCLFMSGLSEVQLNHMDDHTLPGKYGIGFTNMVERTTPGSKDLSSKEFREGGRILVQKLQKYQPRIAVFNGKCIYEIFSKEVFGVKVKNLEFGLQPHKIPDTETLCYVMPSSSARCAQFPRAQDKVHYYIKLKDLRDQLKGIERNMDVQEVQYTFDLQLAQEDAKKMAVKEEKYDPGYEA

AYGGAYGENPCSSEPCGFSSNGLIESVELRGESAFSGIPNGQWMTQSFTDQIPSFSNH
CGTQEQEEESHA(配列番号172)

【０５７０】

いくつかの態様では、本明細書に記載の融合タンパク質は1以上の異種タンパク質ドメインを含んでもよい(例として、プライム編集因子構成要素に加えて、約又は約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10以上の又はそれよりも多くのドメイン)。融合タンパク質は、いずれかの追加のタンパク質配列と、任意選択でいずれかの2つのドメイン間のリンカー配列とを含んでもよい。存在してもよい他の例示の特色は、局在配列、例えば細胞質局在配列、搬出配列、例えば核搬出配列、又は他の局在配列、及び融合タンパク質の可溶化、精製、又は検出に有用である配列タグである。

【０５７１】

プライム編集因子又はその構成要素(例として、napDNAbpドメイン、ポリメラーゼドメイン、又はNLSドメイン)に融合されてもよいタンパク質ドメインの例は、限定なしに、エピトープタグ、及びレポーター遺伝子配列を包含する。エピトープタグの限定しない例はヒスチジン(His)タグ、V5タグ、FLAGタグ、インフルエンザヘマグルチニン(HA)タグ、Mycタグ、VSV-Gタグ、及びチオレドキシン(Trx)タグを包含する。レポーター遺伝子の例は、グルタチオン-5-トランスフェラーゼ(GST)、西洋ワサビペルオキシダーゼ(HRP)、クロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ(CAT)、ベータガラクトシダーゼ、ベータグルクロニダーゼ、ルシフェラーゼ、緑色蛍光タンパク質(GFP)、HcRed、DsRed、シアン蛍光タンパク質(CFP)、黄色蛍光タンパク質(YFP)、及び青色蛍光タンパク質(BFP)を包含する自家蛍光タンパク質を包含するが、これらに限定されない。プライム編集因子は、DNA分子に結合又は他の細胞分子に結合するタンパク質又はタンパク質のフラグメントをコードする遺伝子配列に融合されてもよく、マルトース結合タンパク質(MBP)、Sタグ、Lex A DNA結合ドメイン(DBD)融合体、GAL4 DNA結合ドメイン融合体、及び単純ヘルペスウイルス(HSV)BP16タンパク質融合体を包含するがこれらに限定されない。プライム編集因子の一部を形成してもよい追加のドメインは2011年3月10日公開のUS特許公開No.2011/0059502に記載され、その全体が参照によって本明細書に組み込まれる。

【０５７２】

本開示のある側面では、グルタチオン-5-トランスフェラーゼ(GST)、西洋ワサビペルオキシダーゼ(HRP)、クロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ(CAT)ベータガラクトシダーゼ、ベータグルクロニダーゼ、ルシフェラーゼ、緑色蛍光タンパク質(GFP)、HcRed、DsRed、シアン蛍光タンパク質(CFP)、黄色蛍光タンパク質(YFP)、及び青色蛍光タンパク質(BFP)を包含する自家蛍光タンパク質を包含するがこれらに限定されないレポーター遺伝子が、遺伝子産物の発現の変改又は修飾を測定するためのマーカーとしての用をなす遺伝子産物をコードするように、細胞に導入されてもよい。本開示のある態様において、遺伝子産物はルシフェラーゼである。本開示の更なる態様では、遺伝子産物の発現は減少させられる。

【０５７３】

本明細書において提供される好適なタンパク質タグは、ビオチンカルボキシラーゼキャリアタンパク質(BCCP)タグ、mycタグ、カルモジュリンタグ、FLAGタグ、ヘマグルチニン(HA)タグ、ヒスチジンタグ又はHisタグともまた呼ばれるポリヒスチジンタグ、マルトース結合タンパク質(MBP)タグ、nusタグ、グルタチオン-S-トランスフェラーゼ(GST)タグ、緑色蛍光タンパク質(GFP)タグ、チオレドキシンタグ、Sタグ、Softag(例として、Softag 1、Softag 3)、strepタグ、ビオチンリガーゼタグ、FlAsHタグ、V5タグ、及びSBPタグを包含するが、これらに限定されない。追加の好適な配列は当業者には明らかであろう。いくつかの態様では、融合タンパク質は1以上のHisタグを含む。

【０５７４】

本開示のいくつかの態様では、PEシステムの発現される構成要素の滞留時間、量、及び/又は活性を調整することによって、プライム編集システムの活性は時間的に制御され

てもよい。例えば、本明細書に記載のPEは、PEの細胞内半減期を改変することができるタンパク質ドメインと融合されてもよい。2以上のベクターを伴うある種の態様(例として、本明細書に記載の構成要素が2以上の別個のベクター上にコードされるベクターシステム)では、PEシステムの活性は、ベクターが送達されるタイミングをコントロールすることによって時間的に制御されてもよい。例えば、いくつかの態様では、鋳型をコードするベクターに先行して、ヌクレアーゼシステムをコードするベクターがPEを送達してもよい。他の態様において、PEシステムをコードするベクターに先行して、PEgRNAをコードするベクターはガイドを送達してもよい。いくつかの態様では、PEシステム及びPEgRNAをコードするベクターが同時に送達される。ある態様において、同時に送達されるベクターは、例としてPE、PEgRNA、及び/又は第2の鎖ガイドRNA構成要素を時間的に送達する。更なる態様では、ベクター上のコード配列から転写されるRNA(例として、例えばヌクレアーゼ転写物)は、更に、RNAの細胞内半減期を改変及び/又は翻訳コントロールを調節することができる少なくとも1つのエレメントを含んでもよい。いくつかの態様では、RNAの半減期は増大させられてもよい。いくつかの態様では、RNAの半減期は減少させられてもよい。いくつかの態様では、エレメントはRNAの安定性を増大させることができてもよい。いくつかの態様では、エレメントはRNAの安定性を減少させることができてもよい。いくつかの態様では、エレメントはRNAの3'UTR内にあってもよい。いくつかの態様では、エレメントはポリアデニル化シグナル(PA)を包含してもよい。いくつかの態様では、エレメントは、キャップ、例として上流のmRNA又はPEgRNA端を包含してもよい。いくつかの態様では、RNAはPAを含まなくてもよく、その結果、それは転写後に細胞内でより迅速な分解を受ける。いくつかの態様では、エレメントは少なくとも1つのAUリッチエレメント(ARE)を包含してもよい。組織型、細胞型、タイミング、細胞局在、及び環境に依存的である様式で、AREはARE結合タンパク質(ARE-BP)によって結合されてもよい。いくつかの態様では、不安定化エレメントがRNA崩壊を促進、RNA安定性に影響、又は翻訳を活性化してもよい。いくつかの態様では、AREは長さが50～150ヌクレオチドを含んでもよい。いくつかの態様では、AREは少なくとも1コピーの配列AUUUAを含んでもよい。いくつかの態様では、少なくとも1つのAREがRNAの3'UTRに追加されてもよい。いくつかの態様では、エレメントはウッドチャック肝炎ウイルス(WHP)であってもよい。

【０５７５】

転写物からの発現を増強するための三次構造を作成する転写後制御エレメント(WPRE)。更なる態様では、エレメントは、転写物からの発現を増強することができる修飾及び/又は短縮されたWPRE配列であり、例えばZufferey et al.,J Virol,73(4):2886-92(1999)及びFlajolet et al.,J Virol,72(7):6175-80(1998)に記載されている通りである。いくつかの態様では、WPRE又は等価物はRNAの3'UTRに追加されてもよい。いくつかの態様では、エレメントは、高速で又は低速で崩壊する転写物どちらかに濃縮された他のRNA配列モチーフから選択されてもよい。

いくつかの態様では、PE又はPEgRNAをコードするベクターは、PEシステムによるベクター上に存在する標的配列の切断によって自己破壊されてもよい。切断はベクターからのPE又はPEgRNAの連続した転写を防止してもよい。転写は直線化されたベクター上において何らかの時間量にわたって生起してもよいが、細胞内分解を受ける発現された転写物又はタンパク質は、コードするベクターの発現からの連続した供給なしには、オフターゲット効果を生ずるためのより少ない時間を有するであろう。

【０５７６】

PEgRNAs

本明細書中に記載される方法及び組成物において利用されるプライム編集システムは、任意の好適なPEgRNAの使用を意図する。

【０５７７】

PEgRNAアーキテクチャ

いくつかの態様では、本明細書に開示される方法及び組成物で利用されるプライム編集

システムで使用可能な伸長ガイドRNAによって、伝統的なガイドRNAは、約20ntのプロトスペーサ配列と、napDNAbpと結合するgRNAコア領域とを包含する。この態様において、ガイドRNAは、5'端にて伸長されたRNAセグメント、すなわち、5'伸長を包含する。この態様では、5'伸長は、逆転写鋳型配列、逆転写プライマー結合部位、及び任意選択の5～20ヌクレオチドリンカー配列を包含する。RTプライマー結合部位はニックの後に形成される遊離3'端とハイブリダイズし、Rループの非標的鎖に形成され、これによって5'-3'方向におけるDNA重合のために逆転写酵素をプライムする。

【０５７８】

別の態様では、本明細書に開示される方法及び組成物で利用されるプライム編集システムで使用可能な伸長ガイドRNAによって、伝統的なガイドRNAは、約20ntのプロトスペーサ配列と、napDNAbpと結合するgRNAコアとを包含する。この態様において、ガイドRNAは、3'端にて伸長されたRNAセグメント、すなわち、3'伸長を包含する。この態様において、3'伸長は、逆転写鋳型配列及び逆転写プライマー結合部位を包含する。RTプライマー結合部位はニックの後に形成される遊離3'端とハイブリダイズし、Rループの非標的鎖に形成され、これによって5'-3'方向におけるDNA重合のために逆転写酵素をプライムする。

【０５７９】

別の態様では、本明細書に開示される方法及び組成物で利用されるプライム編集システムで使用可能な伸長ガイドRNAによって、伝統的なガイドRNAは、約20ntのプロトスペーサ配列と、napDNAbpと結合するgRNAコアとを包含する。この態様において、ガイドRNAは、gRNAコア内の分子間のある位置にて伸長されたRNAセグメント、すなわち、分子内伸長を包含する。この態様において、分子内伸長は、逆転写鋳型配列及び逆転写プライマー結合部位を包含する。RTプライマー結合部位はニックの後に形成される遊離3'端とハイブリダイズし、Rループの非標的鎖に形成され、これによって5'-3'方向におけるDNA重合のために逆転写酵素をプライムする。

【０５８０】

一態様において、分子内RNA伸長の位置は、ガイドRNAのプロトスペーサ配列中にはない。別の態様において、分子内RNA伸長の位置は、gRNAコア中にある。また別の態様において、分子内RNA伸長の位置は、プロトスペーサ配列内を除きガイドRNA分子内のどこにでも、又はプロトスペーサ配列を妨害しない位置にある。

一態様では、分子間RNA伸長は、プロトスペーサ配列の3'端の下流に挿入される。別の態様では、分子間RNA伸長は、プロトスペーサ配列の3'端の、少なくとも1ヌクレオチド、少なくとも2ヌクレオチド、少なくとも3ヌクレオチド、少なくとも4ヌクレオチド、少なくとも5ヌクレオチド、少なくとも6ヌクレオチド、少なくとも7ヌクレオチド、少なくとも8ヌクレオチド、少なくとも9ヌクレオチド、少なくとも10ヌクレオチド、少なくとも11ヌクレオチド、少なくとも12ヌクレオチド、少なくとも13ヌクレオチド、少なくとも14ヌクレオチド、少なくとも15ヌクレオチド、少なくとも16ヌクレオチド、少なくとも17ヌクレオチド、少なくとも18ヌクレオチド、少なくとも19ヌクレオチド、少なくとも20ヌクレオチド、少なくとも21ヌクレオチド、少なくとも22ヌクレオチド、少なくとも23ヌクレオチド、少なくとも24ヌクレオチド、少なくとも25ヌクレオチド下流に挿入される。

【０５８１】

他の態様では、分子間RNA伸長は、gRNAに挿入され、Cas9タンパク質又はその等価物(すなわち、異なるnapDNAbp)と結合及び/又は相互作用する、tracrRNAに対応する又はtracrRNAを含むガイドRNAの部分を指す。好ましくは、分子間RNA伸長の挿入は、tracrRNA部分とnapDNAbpとの間の相互作用を破壊しないか、又は最小限に破壊する。

【０５８２】

RNA伸長の長さ(少なくともRT鋳型及びプライマー結合部位を包含する、例として、図3を参照)は、任意の有用な長さであり得る。様々な態様において、RNA伸長は、少な

くとも5ヌクレオチド、少なくとも6ヌクレオチド、少なくとも7ヌクレオチド、少なくとも8ヌクレオチド、少なくとも9ヌクレオチド、少なくとも10ヌクレオチド、少なくとも11ヌクレオチド、少なくとも12ヌクレオチド、少なくとも13ヌクレオチド、少なくとも14ヌクレオチド、少なくとも15ヌクレオチド、少なくとも16ヌクレオチド、少なくとも17ヌクレオチド、少なくとも18ヌクレオチド、少なくとも19ヌクレオチド、少なくとも20ヌクレオチド、少なくとも21ヌクレオチド、少なくとも22ヌクレオチド、少なくとも23ヌクレオチド、少なくとも24ヌクレオチド、少なくとも25ヌクレオチド、少なくとも30ヌクレオチド、少なくとも40ヌクレオチド、少なくとも50ヌクレオチド、少なくとも60ヌクレオチド、少なくとも70ヌクレオチド、少なくとも80ヌクレオチド、少なくとも90ヌクレオチド、少なくとも100ヌクレオチド、少なくとも200ヌクレオチド、少なくとも300ヌクレオチド、少なくとも400ヌクレオチド、又は少なくとも500ヌクレオチド長である。

【０５８３】

RT鋳型配列はまた、任意の適切な長さであり得る。例えば、RT鋳型配列は、少なくとも3ヌクレオチド、少なくとも4ヌクレオチド、少なくとも5ヌクレオチド、少なくとも6ヌクレオチド、少なくとも7ヌクレオチド、少なくとも8ヌクレオチド、少なくとも9ヌクレオチド、少なくとも10ヌクレオチド、少なくとも11ヌクレオチド、少なくとも12ヌクレオチド、少なくとも13ヌクレオチド、少なくとも14ヌクレオチド、少なくとも15ヌクレオチド、少なくとも16ヌクレオチド、少なくとも17ヌクレオチド、少なくとも18ヌクレオチド、少なくとも19ヌクレオチド、少なくとも20ヌクレオチド、少なくとも30ヌクレオチド、少なくとも40ヌクレオチド、少なくとも50ヌクレオチド、少なくとも60ヌクレオチド、少なくとも70ヌクレオチド、少なくとも80ヌクレオチド、少なくとも90ヌクレオチド、少なくとも100ヌクレオチド、少なくとも200ヌクレオチド、少なくとも300ヌクレオチド、少なくとも400ヌクレオチド、または少なくとも500ヌクレオチド長であり得る。

【０５８４】

更に他の態様において、逆転写プライマー結合部位配列は、少なくとも3ヌクレオチド、少なくとも4ヌクレオチド、少なくとも5ヌクレオチド、少なくとも6ヌクレオチド、少なくとも7ヌクレオチド、少なくとも8ヌクレオチド、少なくとも9ヌクレオチド、少なくとも10ヌクレオチド、少なくとも11ヌクレオチド、少なくとも12ヌクレオチド、少なくとも13ヌクレオチド、少なくとも14ヌクレオチド、少なくとも15ヌクレオチド、少なくとも16ヌクレオチド、少なくとも17ヌクレオチド、少なくとも18ヌクレオチド、少なくとも19ヌクレオチド、少なくとも20ヌクレオチド、少なくとも30ヌクレオチド、少なくとも40ヌクレオチド、少なくとも50ヌクレオチド、少なくとも60ヌクレオチド、少なくとも70ヌクレオチド、少なくとも80ヌクレオチド、少なくとも90ヌクレオチド、少なくとも100ヌクレオチド、少なくとも200ヌクレオチド、少なくとも300ヌクレオチド、少なくとも400ヌクレオチド、または少なくとも500ヌクレオチド長である。

【０５８５】

他の態様では、任意選択のリンカー又はスペーサ配列は、少なくとも3ヌクレオチド、少なくとも4ヌクレオチド、少なくとも5ヌクレオチド、少なくとも6ヌクレオチド、少なくとも7ヌクレオチド、少なくとも8ヌクレオチド、少なくとも9ヌクレオチド、少なくとも10ヌクレオチド、少なくとも11ヌクレオチド、少なくとも12ヌクレオチド、少なくとも13ヌクレオチド、少なくとも14ヌクレオチド、少なくとも15ヌクレオチド、少なくとも16ヌクレオチド、少なくとも17ヌクレオチド、少なくとも18ヌクレオチド、少なくとも19ヌクレオチド、少なくとも20ヌクレオチド、少なくとも30ヌクレオチド、少なくとも40ヌクレオチド、少なくとも50ヌクレオチド、少なくとも60ヌクレオチド、少なくとも70ヌクレオチド、少なくとも80ヌクレオチド、少なくとも90ヌクレオチド、少なくとも100ヌクレオチド、少なくとも200ヌクレオチド、少なくとも300ヌクレオチド、少なくとも400ヌクレオチド、または少なくとも500ヌクレオチド長で

ある。
【０５８６】
RT鋳型配列は、ある態様において、単鎖DNA分子をコードするが、これは、非標的鎖と相同である(よって、標的鎖の対応する部位に相補的である)が1以上のヌクレオチド変化を包含する。少なくとも1ヌクレオチド変化は、1以上の単一塩基ヌクレオチド変化、1以上の欠失、及び1以上の挿入を包含していてもよい。
【０５８７】
RT鋳型配列の合成された単鎖DNA産物は、非標的鎖と相同であって、1つ以上のヌクレオチド変化を含有する。RT鋳型配列の単鎖DNA産物は、平衡状態で、相補的な標的鎖配列とハイブリダイズし、これによって相同の内因性標的鎖配列に取って代わる。取って代わられた内因性の鎖は、いくつかの態様において、5'内因性DNAフラップ種として言及されてもよい。この5'内因性DNAフラップ種は、5'フラップエンドヌクレアーゼ(例として、FEN1)によって除去され得、単鎖DNA産物は、今や内因性標的鎖とハイブリダイズされており、ライゲートされて内因性配列と新しく合成された鎖との間にミスマッチを作成してもよい。ミスマッチは、細胞固有のDNA修復及び/又は複製プロセスによって分解されてもよい。
【０５８８】
様々な態様において、RT鋳型配列のヌクレオチド配列は、5'フラップ種と取って代わられ、且つ編集されるべき部位と重複する、非標的鎖のヌクレオチド配列に対応する。
【０５８９】
伸長ガイドRNAの様々な態様において、逆転写鋳型配列は、ニック部位に隣接する内因性DNA配列に相補的な単鎖DNAフラップをコードしていてもよく、ここで単鎖DNAフラップは、所望のヌクレオチド変化を含む。単鎖DNAフラップは、ニック部位にて内因性単鎖DNAに取って代わってもよい。ニック部位にて取って代わられた内因性単鎖DNAは、5'端を有し、内因性フラップを形成し得るが、これは細胞によって切除され得る。様々な態様において、5'端内因性フラップを除去することが、単鎖3'DNAフラップの、対応する相補的なDNA鎖とのハイブリダイゼーション、及び単鎖3'DNAフラップが持つ所望のヌクレオチド変化の標的DNA中への組み込み又は同化を促すため、5'端内因性フラップの切除は、産物形成を推進するのに役立ち得る。
【０５９０】
伸長ガイドRNAの様々な態様において、単鎖DNAフラップの細胞修復は、所望のヌクレオチド変化のインストールをもたらし、これによって所望の産物を形成する。
【０５９１】
なお他の態様において、所望のヌクレオチド変化は、ニック部位の約-5～＋5の間、又はニック部位の約-10～＋10の間、又はニック部位の約-20～＋20の間、又はニック部位の約-30～＋30の間、又はニック部位の約-40～＋40の間、又はニック部位の約-50～＋50の間、又はニック部位の約-60～＋60の間、又はニック部位の約-70～＋70の間、又はニック部位の約-80～＋80の間、又はニック部位の約-90～＋90の間、又はニック部位の約-100～＋100の間、又はニック部位の約-200～＋200の間である編集窓上に組み入れされる。
【０５９２】
他の態様では、所望のヌクレオチド変化は、ニック部位から約＋1～＋2、又はニック部位から約＋1～＋3、＋1～＋4、＋1～＋5、＋1～＋6、＋1～＋7、＋1～＋8、＋1～＋9、＋1～＋10、＋1～＋11、＋1～＋12、＋1～＋13、＋1～＋14、＋1～＋15、＋1～＋16、＋1～＋17、＋1～＋18、＋1～＋19、＋1～＋20、＋1～＋21、＋1～＋22、＋1～＋23、＋1～＋24、＋1～＋25、＋1～＋26、＋1～＋27、＋1～＋28、＋1～＋29、＋1～＋30、＋1～＋31、＋1～＋32、＋1～＋33、＋1～＋34、＋1～＋35、＋1～＋36、＋1～＋37、＋1～＋38、＋1～＋39、＋1～＋40、＋1～＋41、＋1～＋42、＋1～＋43、＋1～＋44、＋1～＋45、＋1～＋46、＋1～＋47、＋1～＋48、＋1～＋49、＋1～＋50、＋1～＋51、＋1～＋52、＋1～＋53、＋1～＋54

、＋１～＋５５、＋１～＋５６、＋１～＋５７、＋１～＋５８、＋１～＋５９、＋１～＋６０、＋１～＋６１、＋１～＋６２、＋１～＋６３、＋１～＋６４、＋１～＋６５、＋１～＋６６、＋１～＋６７、＋１～＋６８、＋１～＋６９、＋１～＋７０、＋１～＋７１、＋１～＋７２、＋１～＋７３、＋１～＋７４、＋１～＋７５、＋１～＋７６、＋１～＋７７、＋１～＋７８、＋１～＋７９、＋１～＋８０、＋１～＋８１、＋１～＋８２、＋１～＋８３、＋１～＋８４、＋１～＋８５、＋１～＋８６、＋１～＋８７、＋１～＋８８、＋１～＋８９、＋１～＋９０、＋１～＋９０、＋１～＋９１、＋１～＋９２、＋１～＋９３、＋１～＋９４、＋１～＋９５、＋１～＋９６、＋１～＋９７、＋１～＋９８、＋１～＋９９、＋１～＋１００、＋１～＋１０１、＋１～＋１０２、＋１～＋１０３、＋１～＋１０４、＋１～＋１０５、＋１～＋１０６、＋１～＋１０７、＋１～＋１０８、＋１～＋１０９、＋１～＋１１０、＋１～＋１１１、＋１～＋１１２、＋１～＋１１３、＋１～＋１１４、＋１～＋１１５、＋１～＋１１６、＋１～＋１１７、＋１～＋１１８、＋１～＋１１９、＋１～＋１２０、＋１～＋１２１、＋１～＋１２２、＋１～＋１２３、＋１～＋１２４、又は＋１～＋１２５の編集ウインドウに組み入れされる。

【０５９３】

更に他の態様では、所望のヌクレオチド変化は、ニック部位から約＋１～＋２、又はニック部位から約＋１～＋５、＋１～＋１０、＋１～＋１５、＋１～＋２０、＋１～＋２５、＋１～＋３０、＋１～＋３５、＋１～＋４０、＋１～＋４５、＋１～＋５０、＋１～＋５５、＋１～＋１００、＋１～＋１０５、＋１～＋１１０、＋１～＋１１５、＋１～＋１２０、＋１～＋１２５、＋１～＋１３０、＋１～＋１３５、＋１～＋１４０、＋１～＋１４５、＋１～＋１５０、＋１～＋１５５、＋１～＋１６０、＋１～＋１６５、＋１～＋１７０、＋１～＋１７５、＋１～＋１８０、＋１～＋１８５、＋１～＋１９０、＋１～＋１９５、又は＋１～＋２００の編集ウインドウに組み入れされる。

【０５９４】

様々な側面において、伸長ガイドRNAは、ガイドRNAの修飾バージョンである。ガイドRNAは、天然に存在しても、コードする核酸から発現されても、又は化学的に合成されてもよい。着目するゲノムの標的部位の標的鎖と相互作用してハイブリダイズするプロトスペーサ配列を包含する、ガイドRNAを入手又はそうでなければ合成するための方法、及びガイドRNAの適切な配列を決定するための方法は、当該技術分野において周知である。

【０５９５】

様々な態様において、ガイドRNA配列の具体的な設計側面は、PAM配列の場所、標的配列中のパーセントG/C含量、マイクロ相同領域の程度、2次構造等々等の他の因子の中でも、着目するゲノム標的部位のヌクレオチド配列(すなわち、編集されるべき所望の部位)と、本明細書に記載の方法及び組成物で利用されるプライム編集システムに存在するnapDNAbpの型(例として、Cas9タンパク質)とに依存するであろう。

【０５９６】

一般に、ガイド配列は、標的ポリヌクレオチド配列との十分な相補性を有するいずれのポリヌクレオチド配列であって、標的配列とハイブリダイズし、および、napDNAbp(例として、Cas9、Cas9ホモログ、又はCas9バリアント)の標的配列への配列特異的結合を指示するものである。いくつかの態様において、ガイド配列とその対応する標的配列との間の相補性の程度は、好適な整列(alignment)アルゴリズムを使用して最適に整列されたとき、約50％、60％、75％、80％、85％、90％、95％、97.5％、99％以上、又はこれらより高い。最適な整列は、配列を整列させるためのいずれか好適なアルゴリズムの使用で決定されてもよく、アルゴリズムの非限定例は、Smith-Watermanアルゴリズム、Needleman-Wunschアルゴリズム、Burrows-Wheeler Transform(例として、Burrows Wheeler Aligner)、ClustalW、Clustal X、BLAT、Novoalign(Novocraft Technologies)、ELAND(Illumina,San Diego,Calif.)、SOAP(soap.genomics.org.cnにて利用可能)、及びMaq(maq.sourceforge.netにて利用可能)に基づくアルゴリズムを包含する。いくつかの態様において、ガイド配列は、長さが約5、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、35、40、45、50、75ヌクレオチド以上であるか、又はこれらより長い。

【０５９７】
いくつかの態様において、ガイド配列は、長さが約75、50、45、40、35、30、25、20、15、12ヌクレオチド未満であるか、又はこれらより短い。ガイド配列の、プライム編集因子の標的配列への配列特異的結合を指示する能力は、いずれの好適なアッセイによっても査定されてもよい。例えば、プライム編集因子の構成要素(試験されるべきガイド配列を包含する)は、本明細書に開示のプライム編集因子の構成要素をコードするベクターでのトランスフェクション、これに続く、本明細書に記載の通りのSurveyorアッセイ等による標的配列内の優先的な切断の査定等によって、対応する標的配列を有する宿主細胞へ提供されてもよい。同様に、標的ポリヌクレオチド配列の切断は試験管中、標的配列、プライム編集因子の構成要素(試験されるべきガイド配列を包含する)、及び試験ガイド配列とは異なる制御ガイド配列を提供すること、並びに試験ガイド配列と及び制御ガイド配列との間の反応の、標的配列での結合又は切断率を比較することによって、評価されてもよい。他のアッセイもなし得、当業者に思い当たるものであろう。
【０５９８】
ガイド配列は、いずれの標的配列をも標的にするのに選択されてもよい。いくつかの態様において、標的配列は、細胞のゲノム内の配列である。例示の標的配列は、標的ゲノム中にユニークな配列を包含する。例えば、S.pyogenes Cas9について、ゲノム中のユニークな標的配列は、形態ＭＭＭＭＭＭＭＭＭＮＮＮ

本明細書に組み込まれる)。

【０６００】

一般的に、tracrメイト配列は:(1)対応するtracr配列を含有する細胞におけるtracrメイト配列によってフランキングされるガイド配列の切除;及び(2)標的配列における複合体の形成の1以上を促進するために、tracr配列との十分な相補性を有するいずれかの配列を包含し、複合体は、tracr配列にハイブリダイズしたtracrメイト配列を含む。一般的に、相補性の度合は、2つの配列の短い方の長さに沿って、tracrメイト配列及びtracr配列の最適な整列の参照によってである。最適な整列は、いずれの好適な整列アルゴリズムによっても決定されてもよく、更にtracr配列又はtracrメイト配列のいずれかの配列内に自己相補性等の2次構造を構成していてもよい。いくつかの態様において、tracr配列とtracrメイト配列との間の相補性の程度は、その2つのより短い長さに沿って最適に整列されたとき、約25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、97.5%、99%以上、又はこれらより高い。いくつかの態様において、tracr配列は、長さが約5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、40、50ヌクレオチド以上、又はこれらより長い。いくつかの態様において、tracr配列及びtracrメイト配列は、その2つの間のハイブリダイゼーションがヘアピン等の2次構造を有する転写産物を産生するように、単一転写産物内に含有される。ヘアピン構造における使用のための好ましいループ形成配列は、長さが4ヌクレオチドであり、最も好ましくは配列GAAAを有する。しかしながら、より長い又はより短いループ配列も、代替の配列になり得るよう(as may alternative sequences)使用されてもよい。配列は、好ましくは、ヌクレオチドトリプレット(例えば、AAA)、及び追加のヌクレオチド(例えばC又はG)を包含する。ループ形成配列の例は、CAAA及びAAAGを包含する。本発明の態様において、転写産物又は転写されたポリヌクレオチド配列は、少なくとも2つの、又はそれより多くのヘアピンを有する。好ましい一態様において、転写産物は、2、3、4又は5つのヘアピンを有する。本発明の更なる態様において、転写産物は、最大でも5つのヘアピンを有する。いくつかの態様において、単一の転写産物は更に、転写終止配列を包含する;好ましくは、これは、ポリT配列、例えば6つのTヌクレオチドを包含する。ガイド配列、tracr mate配列及びtracr配列を含む単一ポリヌクレオチドの更なる非限定的な例は、以下の通りであり(5'から3'に列挙)、式中、「N」はガイド配列の塩基を表し、小文字の第1のブロックはtracr mate配列を表し、小文字の第2のブロックはtracr配列を表し、最終ポリT配列は転写ターミネータを表す:

(1)NNNNNNNNGTTTTTGTACTCTCAAGATTTAGAAATAAATCTTGCAGAAGCTACAAAGATAAGGCTTCATGCCGAAATCAACACCCTGTCATTTTATGGCAGGGTGTTTTCGTTATTTAATTTTTT(配列番号185);

(2)NNNNNNNNNNNNNNNNNNGTTTTTGTACTCTCAGAAATGCAGAAGCTACAAAGATAAGGCTTCATGCCGAAATCAACACCCTGTCATTTTATGGCAGGGTGTTTTCGTTATTTAATTTTTT(配列番号186);

(3)NNNNNNNNNNNNNNNNNNNNGTTTTTGTACTCTCAGAAATGCAGAAGCTACAAAGATAAGGCTTCATGCCGAAATCAACACCCTGTCATTTTATGGCAGGGTGTTTTTT(配列番号187);

(4)NNNNNNNNNNNNNNNNNNNNGTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGCTTTTTT(配列番号188);

(5)NNNNNNNNNNNNNNNNNNNNGTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGTTTTTTT(配列番号189);及び

(6)NNNNNNNNNNNNNNNNNNNNGTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCATTTTTTTT(配列番号190)。

【０６０１】

いくつかの態様において、配列(1)～(3)は、S.thermophilus CRISPR1からのCas9と組み合わせて使用される。いくつかの態様において、配列(4)～(6)は、S.pyogenes

からのCas9と組み合わせて使用される。いくつかの態様において、tracr配列は、tracrメイト配列を含む転写産物とは別々の転写産物である。

【０６０２】

Cas9ドメインと単鎖DNA結合タンパク質とを含む本明細書に開示の通りの融合タンパク質のいずれも、標的部位(例として、編集されるべき点突然変異を含む部位)に対して、標的にさせるために、典型的には、融合タンパク質をガイドRNA(例として、sgRNA)と一緒に共発現させることが必要であることは、当業者には明らかであろう。本明細書中、他のどこかでより詳細に説明される通り、ガイドRNAは、典型的には、Cas9結合を可能にさせるtracrRNAフレームワークと、配列特異性をCas9:核酸編集酵素/ドメイン融合タンパク質へ付与するガイド配列とを含む。

【０６０３】

いくつかの態様において、ガイドRNAは、構造5'-［ガイド配列］-GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUUU-3'(配列番号191)を含み、ここでガイド配列は、標的配列に相補的な配列を含む。ガイド配列は、典型的には20ヌクレオチド長である。Cas9:核酸編集酵素/ドメイン融合タンパク質を特定のゲノム標的部位に対して標的にさせるための好適なガイドRNAの配列は、本開示に基づき当業者に明らかであろう。かかる好適なガイドRNA配列は、典型的には、編集されるべき標的ヌクレオチドから50ヌクレオチド以内上流又は下流の核酸配列に相補的なガイド配列を含む。提供される融合タンパク質に、特定の標的配列を標的にさせるのに好適ないくつかの例示のガイドRNA配列は、本明細書に提供される。追加のガイド配列は、当該技術分野において周知であり、本明細書に記載の方法及び組成物で利用されるプライム編集因子とともに使用され得る。

【０６０４】

いくつかの態様では、PEgRNAは、5'から3'方向に並べられた3つの主要な構成要素、すなわち、スペーサ、gRNAコア、及び3'端の伸長アームを含む。伸長アームは、5'から3'方向の以下の構造要素、すなわち相同アーム、編集テンプレート、及びプライマー結合部位に更に分割されてもよい。更に、PEgRNAは、任意選択の3'端修飾領域(e1)及び任意選択の5'端修飾領域(e2)を含んでもよい。更に、PEgRNAは、PEgRNAの3'端に転写終結シグナルを含んでもよい(図示せず)。これらの構造要素は、本明細書で更に定義される。PEgRNAの構造の描写は、限定することを意味されるものではなく、要素の配置のバリエーションを受け入れる。例えば、任意選択の配列修飾因子(e1)及び(e2)は、3'端及び5'端に位置することに限定されず、示されている他の領域のいずれかの中又は間に配置され得る。

【０６０５】

いくつかの態様では、PEgRNAは、本明細書で企図され、実施例2で定義された方法に従って設計されてもよい。PEgRNAは、5'から3'方向に並べられた3つの主要な構成要素、すなわち、スペーサ、gRNAコア、及び3'端の伸長アームを含む。伸長アームは、5'から3'方向の以下の構造要素、すなわち相同アーム、編集テンプレート、及びプライマー結合部位に更に分割されてもよい。更に、PEgRNAは、任意選択の3'端修飾領域(e1)及び任意選択の5'端修飾領域(e2)を含んでもよい。更に、PEgRNAは、PEgRNAの3'端上に転写終結シグナルを含んでもよい(図示せず)。これらの構造要素は、本明細書で更に定義される。PEgRNAの構造の描写は、限定することを意味されるものではなく、要素の配置のバリエーションを受け入れる。例えば、任意選択の配列修飾因子(e1)及び(e2)は、3'端及び5'端に位置することに限定されず、示されている他の領域のいずれかの中又は間に配置され得る。

【０６０６】

PEgRNAの改善

PEgRNAはまた、PEgRNAの特性及び/又は特徴を修飾してもよく、それによってプライム編集の有効性を改善する追加の設計改善を包含してもよい。様々な態様において、これらの改善は、(1)面倒な配列要件なしにより長いPEgRNAの発現を可能にする、非ポリ

メラーゼIII(pol III)プロモータからの機能性PEgRNAの効率的な発現を可能にする設計;(2)有効性を改善し得るコア、Cas9結合PEgRNA足場に対する改善;(3)RTプロセス性を改善し、標的ゲノム遺伝子座でのより長い配列の挿入を可能にするためのPEgRNAへの修飾;(4)PEgRNAの安定性を改善し、RTプロセス性を増強し、PEgRNAのミスフォールディングを防止し、又はゲノム編集に重要な更なる因子を動員するRNAモチーフの、PEgRNAの5'又は3'端への付加を包含するがこれらに限定されない、多数の異なるカテゴリーの1つ以上に属してもよい。

【０６０７】

一態様では、PEgRNAは、より大きな伸長アームを有するより長いPEgRNAの発現を改善するために、polIIIプロモータを用いて設計され得た。sgRNAは、典型的には、U6 snRNAプロモータから発現される。このプロモータは、pol IIIを動員して関連するRNAを発現させ、核内に保持される短いRNAの発現に有用である。しかし、pol IIIは高度にプロセッシブではなく、効率的なゲノム編集に必要なレベルで数百ヌクレオチド長よりも長いRNAを発現することができない。更に、pol IIIは、Uのストレッチで失速又は終結し得、PEgRNAを使用して挿入され得た配列多様性を潜在的に制限する。ポリメラーゼII(pCMV等)又はポリメラーゼI(U1 snRNAプロモータ等)を動員する他のプロモータは、より長いsgRNAを発現する能力について調べられている。しかしながら、これらのプロモータは、典型的には部分的に転写され、発現されたPEgRNA中のスペーサの余分な配列5'をもたらし、これにより、部位依存的にCas9:sgRNA活性が著しく低下することが示されている。更に、pol III転写されたPEgRNAは、6～7Uの連続で単純に終結し得るが、pol II又はpol Iから転写されたPEgRNAは、異なる終結シグナルを必要とするであろう。多くの場合、そのようなシグナルはまた、核からPEgRNAの望ましくない輸送をもたらすポリアデニル化をもたらす。同様に、pCMV等のpol IIプロモータから発現されるRNAは、典型的には5'キャップされ、その核外輸送ももたらす。

【０６０８】

以前に、Rinn及び共同研究者らは、長鎖非コードRNA-(lncRNA)タグ付きsgRNAの産生のために様々な発現プラットフォームをスクリーニングした[183]。これらのプラットフォームは、pCMVから発現され、ヒト由来のMALAT1 ncRNA由来のENEエレメント[184]、KSHV由来のPAN ENEエレメント[185]、又はU1 snRNA由来の3'ボックス[186]で終結するRNAを包含する。注意すべきことに、MALAT1 ncRNA及びPAN ENEは、ポリAテールを保護する三重らせんを形成する[184,187]。これらの構築物はまた、RNA安定性を高め得た。これらの発現系は、より長いPEgRNAの発現も可能にすることが企図される。

【０６０９】

更に、PEgRNAの一部として転写されることになるpol IIプロモータの部分を切断するための一連の方法が設計されており、ハンマーヘッド[188]、ピストル[189]、ハチェット[189]、ヘアピン[190]、VS[191]、ツイスター[192]、若しくはツイスターシスター[192]リボザイム等の自己切断リボザイム、又は転写されたガイドを処理するための他の自己切断要素、又はCsy4[193]によって認識され、ガイドの処理にもつながるヘアピンのいずれかを付加する。また、KSHV PAN RNA及びエレメントについて以前に実証されたように、複数のENEモチーフの組み込みがPEgRNA発現及び安定性の改善をもたらし得ると仮定される[185]。環状イントロンRNA(ciRNA)の形態のPEgRNAを環状化することはまた、RNA発現及び安定性の増強並びに核局在化をもたらし得ることも予想される[194]。様々な態様では、PEgRNAは、以下の配列によって例示されるように、様々な上記要素を包含してもよい。

【０６１０】

非限定的実施例1-pCMV、Csy4ヘアピン、PEgRNA及びMALAT1 ENEからなるPEgRNA発現プラットフォーム

TAGTTATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCATAGCCCATATATGGAGTTCCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCCTGGCTGACCGCCCAACGACCCC

CGCCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTT
CCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATC
AAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCC
GCCTGGCATTATGCCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTCCTACTTGGCAGTACAT
CTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGTGATGCGGTTTTGGCAGTACATCAATG
GGCGTGGATAGCGGTTTGACTCACGGGGATTTCCAAGTCTCCACCCCATTGACGTC
AATGGGAGTTTGTTTTGGCACCAAAATCAACGGGACTTTCCAAAATGTCGTAACAA
CTCCGCCCCATTGACGCAAATGGGCGGTAGGCGTGTACGGTGGGAGGTCTATATAA
GCAGAGCTGGTTTAGTGAACCGTCAGATCGTTCACTGCCGTATAGGCAGGGCCCAG
ACTGAGCACGTGAGTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGT
TATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCCTCTGCCATCAAAGCGTGCTCAGT
CTGTTTTAGGGTCATGAAGGTTTTTCTTTTCCTGAGAAAACAACACGTATTGTTTTC
TCAGGTTTTGCTTTTTGGCCTTTTTCTAGCTTAAAAAAAAAAAAAAGCAAAAGATGC
TGGTGGTTGGCACTCCTGGTTTCCAGGACGGGGTTCAAATCCCTGCGGCGTCTTTG
CTTTGACT(配列番号192)

【０６１１】

非限定的実施例2-pCMV、Csy4ヘアピン、PEgRNA及びPAN ENEからなるPEgRNA発現プラットフォーム

TAGTTATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCATAGCCCATATATGGAGT
TCCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCCTGGCTGACCGCCCAACGACCCC
CGCCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTT
CCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATC
AAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCC
GCCTGGCATTATGCCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTCCTACTTGGCAGTACAT
CTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGTGATGCGGTTTTGGCAGTACATCAATG
GGCGTGGATAGCGGTTTGACTCACGGGGATTTCCAAGTCTCCACCCCATTGACGTC
AATGGGAGTTTGTTTTGGCACCAAAATCAACGGGACTTTCCAAAATGTCGTAACAA
CTCCGCCCCATTGACGCAAATGGGCGGTAGGCGTGTACGGTGGGAGGTCTATATAA
GCAGAGCTGGTTTAGTGAACCGTCAGATCGTTCACTGCCGTATAGGCAGGGCCCAG
ACTGAGCACGTGAGTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGT
TATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCCTCTGCCATCAAAGCGTGCTCAGT
CTGTTTTGTTTTGGCTGGGTTTTTCCTTGTTCGCACCGGACACCTCCAGTGACCAGA
CGGCAAGGTTTTTATCCCAGTGTATATTGGAAAAACATGTTATACTTTTGACAATT
TAACGTGCCTAGAGCTCAAATTAAACTAATACCATAACGTAATGCAACTTACAACA
TAAATAAAGGTCAATGTTTAATCCATAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA(配列番号193)

【０６１２】

非限定的実施例3-pCMV、Csy4ヘアピン、PEgRNA及び3xPAN ENEからなるPEgRNA発現プラットフォーム

TAGTTATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCATAGCCCATATATGGAGT
TCCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCCTGGCTGACCGCCCAACGACCCC
CGCCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTT
CCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATC
AAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCC
GCCTGGCATTATGCCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTCCTACTTGGCAGTACAT
CTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGTGATGCGGTTTTGGCAGTACATCAATG
GGCGTGGATAGCGGTTTGACTCACGGGGATTTCCAAGTCTCCACCCCATTGACGTC
AATGGGAGTTTGTTTTGGCACCAAAATCAACGGGACTTTCCAAAATGTCGTAACAA
CTCCGCCCCATTGACGCAAATGGGCGGTAGGCGTGTACGGTGGGAGGTCTATATAA
GCAGAGCTGGTTTAGTGAACCGTCAGATCGTTCACTGCCGTATAGGCAGGGCCCAG
ACTGAGCACGTGAGTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGT

TATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCCTCTGCCATCAAAGCGTGCTCAGT
CTGTTTTGTTTTGGCTGGGTTTTTCCTTGTTCGCACCGGACACCTCCAGTGACCAGA
CGGCAAGGTTTTTATCCCAGTGTATATTGGAAAAACATGTTATACTTTTGACAATT
TAACGTGCCTAGAGCTCAAATTAAACTAATACCATAACGTAATGCAACTTACAACA
TAAATAAAGGTCAATGTTTAATCCATAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAACACACTGTTT
TGGCTGGGTTTTTCCTTGTTCGCACCGGACACCTCCAGTGACCAGACGGCAAGGTT
TTTATCCCAGTGTATATTGGAAAAACATGTTATACTTTTGACAATTTAACGTGCCT
AGAGCTCAAATTAAACTAATACCATAACGTAATGCAACTTACAACATAAATAAAGG
TCAATGTTTAATCCATAAAAAAAAAAAAAAAAAAAATCTCTCTGTTTTGGCTGGGTT
TTTCCTTGTTCGCACCGGACACCTCCAGTGACCAGACGGCAAGGTTTTTATCCCAG
TGTATATTGGAAAAACATGTTATACTTTTGACAATTTAACGTGCCTAGAGCTCAAA
TTAAACTAATACCATAACGTAATGCAACTTACAACATAAATAAAGGTCAATGTTTA
ATCCATAAAAAAAAAAAAAAAAAA(配列番号194)

【０６１３】

非限定的実施例4-pCMV、Csy4ヘアピン、PEgRNA及び3' boxからなるPEgRNA発現プラットフォーム

TAGTTATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCATAGCCCATATATGGAGT
TCCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCCTGGCTGACCGCCCAACGACCCC
CGCCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTT
CCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATC
AAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCC
GCCTGGCATTATGCCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTCCTACTTGGCAGTACAT
CTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGTGATGCGGTTTTGGCAGTACATCAATG
GGCGTGGATAGCGGTTTGACTCACGGGGATTTCCAAGTCTCCACCCCATTGACGTC
AATGGGAGTTTGTTTTGGCACCAAAATCAACGGGACTTTCCAAAATGTCGTAACAA
CTCCGCCCCATTGACGCAAATGGGCGGTAGGCGTGTACGGTGGGAGGTCTATATAA
GCAGAGCTGGTTTAGTGAACCGTCAGATCGTTCACTGCCGTATAGGCAGGGCCCAG
ACTGAGCACGTGAGTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGT
TATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCCTCTGCCATCAAAGCGTGCTCAGT
CTGTTTGTTTCAAAAGTAGACTGTACGCTAAGGGTCATATCTTTTTTTGTTTGGTTT
GTGTCTTGGTTGGCGTCTTAAA(配列番号195)

【０６１４】

非限定的実施例5-pU1、Csy4ヘアピン、PEgRNA及び3' boxからなるPEgRNA発現プラットフォーム

CTAAGGACCAGCTTCTTTGGGAGAGAACAGACGCAGGGGCGGGAGGGAAAAAGGGA
GAGGCAGACGTCACTTCCCCTTGGCGGCTCTGGCAGCAGATTGGTCGGTTGAGTGG
CAGAAAGGCAGACGGGGACTGGGCAAGGCACTGTCGGTGACATCACGGACAGGGCG
ACTTCTATGTAGATGAGGCAGCGCAGAGGCTGCTGCTTCGCCACTTGCTGCTTCAC
CACGAAGGAGTTCCCGTGCCCTGGGAGCGGGTTCAGGACCGCTGATCGGAAGTGAG
AATCCCAGCTGTGTGTCAGGGCTGGAAAGGGCTCGGGAGTGCGCGGGGCAAGTGAC
CGTGTGTGTAAAGAGTGAGGCGTATGAGGCTGTGTCGGGGCAGAGGCCCAAGATCT
CAGTTCACTGCCGTATAGGCAGGGCCCAGACTGAGCACGTGAGTTTTAGAGCTAGA
AATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGT
CGGTCCTCTGCCATCAAAGCGTGCTCAGTCTGTTTCAGCAAGTTCAGAGAAATCTG
AACTTGCTGGATTTTTGGAGCAGGGAGATGGAATAGGAGCTTGCTCCGTCCACTCC
ACGCATCGACCTGGTATTGCAGTACCTCCAGGAACGGTGCACCCACTTTCTGGAGT
TTCAAAAGTAGACTGTACGCTAAGGGTCATATCTTTTTTTGTTTGGTTTGTGTCTTG
GTTGGCGTCTTAAA(配列番号196).

【０６１５】

様々な他の態様では、足場又はコア配列に改善を導入することによって、PEgRNAが

改善されてもよい。これは、既知の導入によって行われ得る。コアであるCas9結合PEgRNA足場は、PE活性を増強するために改善され得る可能性が高い。いくつかのそのようなアプローチが既に実証されている。例えば、足場(P1)の第1の対合要素は、GTTTT-AAAAC(配列番号68)対合要素を含有する。このようなTsの実行は、pol IIIの休止及びRNA転写物の早期終結をもたらすことが示されている。P1のこの部分におけるT-A対の1つのG-C対への合理的突然変異は、sgRNA活性を増強することが示されており、このアプローチがPEgRNAにも実行可能であることを示唆している[195]。更に、P1の長さを増加させると、sgRNAフォールディングを増強し、活性を改善することも示されており[195]、PEgRNA活性を改善するための別の手段を示唆している。コアの改良例としては、以下を包含し得る。

P1に対する6nt伸長を含有するPEgRNA
GGCCCAGACTGAGCACGTGAGTTTTAGAGCTAGCTCATGAAAATGAGCTAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCCTCTGCCATCAAAGCGTGCTCAGTCTGTTTTTTT(配列番号197)

P1内にT-AからG-Cへの変異を含有するPEgRNA
GGCCCAGACTGAGCACGTGAGTTTGAGAGCTAGAAATAGCAAGTTTAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCCTCTGCCATCAAAGCGTGCTCAGTCTGTTTTTTT(配列番号198)

【０６１６】

様々な他の態様において、PEgRNAは、編集鋳型領域に修飾を導入することによって改善されてもよい。PEgRNAによって鋳型される挿入のサイズが増加するにつれて、それはエンドヌクレアーゼによって分解され、自発的加水分解を受け、又はRTによって逆転写され得ないか若しくはPEgRNA足場の折り畳み及びその後のCas9-RT結合を破壊する二次構造に折り畳まれる可能性がより高い。したがって、遺伝子全体の挿入等の大きな挿入に影響を及ぼすために、PEgRNAの鋳型の修飾が必要である可能性がある。そうするためのいくつかの戦略は、RNAを分解又は加水分解に対してより耐性にするか、又は阻害性二次構造を採用する可能性を低くする、合成又は半合成PEgRNA内への修飾ヌクレオチドの組み込みを包含する[196]。そのような修飾は、Gリッチ配列中のRNA二次構造を減少させる8-アザ-7-デアザグアノシン;分解を低減し、ある種のRNA二次構造を増強するロックド核酸(LNA);RNA安定性を高める2'-O-メチル、2'-フルオロ又は2'-O-メトキシエトキシ修飾を包含し得た。このような修飾はまた、安定性及び活性を高めるために、PEgRNAの他の場所に包含され得た。代替的又は追加的に、PEgRNAの鋳型は、それが所望のタンパク質産物をコードし、RTによって展開されることができる単純な二次構造を採用する可能性も高くなるように設計され得る。そのような単純な構造は熱力学的シンクとして作用し、逆転写を妨げるより複雑な構造が生じる可能性を低くする。最後に、鋳型を2つの別個のPEgRNAに分裂し得た。そのような設計では、PEが使用されて転写を開始し、Cas9に融合したRNA結合タンパク質又はMS2アプタマー等のPEgRNA自体のRNA認識エレメントを介して別個の鋳型RNAを標的部位に動員する。RTは、この別個の鋳型RNAに直接結合するか、又は第2の鋳型に交換する前に元のPEgRNA上で逆転写を開始し得た。そのようなアプローチは、長い鋳型の添加時のPEgRNAのミスフォールディングを防止すること、及び、おそらくPEに基づく長い挿入を阻害し得る長い挿入が起こるためにゲノムからのCas9の解離を必要としないことの両方によって、長い挿入を可能にし得た。

【０６１７】

更に他の態様では、PEgRNAは、PEgRNAの5'及び3'端に、又は更にはその間の位置(例として、gRNAコア領域、又はスペーサ)に更なるRNAモチーフを導入することによって改善されてもよい。KSHV由来のPAN ENE及びMALAT1由来のENE等のいくつかのこのようなモチーフは、非pol IIIプロモータ由来のより長いPEgRNAの発現を終結させる可能な手段として上に論じられた。これらの要素は、ポリAテールを包み込むRNA三重らせんを形成し、その結果、それらは核内に保持される[184,187]。しかしながら、末端

ヌクレオチドを閉塞するPEgRNAの3'端に複雑な構造を形成することによって、これらの構造は、おそらく、PEgRNAのエキソヌクレアーゼ媒介性分解の防止にも役立つだろう。

【０６１８】

非pol IIIプロモータからの終結を可能にすることなく、3'端に挿入された他の構造要素もRNA安定性を高め得た。そのようなモチーフは、3'端を閉塞するヘアピン若しくはRNA四重鎖[197]、又は3'端に2'-3'-環状リン酸の形成をもたらし、またPEgRNAをエキソヌクレアーゼによって分解されにくくする可能性があるHDV等の自己切断リボザイムを包含し得た。[198]不完全なスプライシングを介して環状化するように(ciRNAを形成するように)PEgRNAを誘導することはまた、PEgRNAの安定性を高め、PEgRNAが核内に保持されるようにすることもできる[194]。

更なるRNAモチーフはまた、RTプロセス性を改善するか、又はDNA-RNA二重鎖へのRT結合を増強することによってPEgRNA活性を増強し得た。RTによって結合された天然配列をその同族レトロウイルスゲノムに追加すると、RT活性を増強し得た[199]。これには、天然プライマー結合部位(PBS)、ポリプリントラクト(PPT)、又はレトロウイルスゲノム二量体化及び転写の開始を伴うキスループを包含し得た[199]。

【０６１９】

PEgRNAの5'及び3'端に、キスループ又はGNRAテトラループ/テトラループ受容体ペア[200]等の二量体化モチーフを付加することも、PEgRNAの効果的な環状化をもたらし、安定性を改善し得た。更に、これらのモチーフの付加は、PEgRNAスペーサ及びプライマー結合部位の物理的分離を可能にし得、PE活性を妨害し得るスペーサの閉塞を防止することが想定される。スペーサ領域又はプライマー結合部位に沿って小さな足がかりヘアピンを形成する、PEgRNAに対する短い5'伸長又は3'伸長もまた、PEgRNAの長さに沿った、例としてスペーサとプライマー結合部位との間の起こり得る相互作用に沿った、相補内領域のアニーリングに対して有利に競合し得た。最後に、また、キスループが使用されて、他の鋳型RNAをゲノム部位に動員し、一方のRNAから他方のRNAへのRT活性の交換を可能にし得た。示されるように、伸長アーム(すなわち、e1及びe2)の末端部分を包含する、PEgRNAの任意の領域に操作されてもよい多数の二次RNA構造。

例示的な改善は、それだけに限らないが、以下を包含する。

【０６２０】

PEgRNA-HDV融合

GGCCCAGACTGAGCACGTGAGTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCCTCTGCCATCAAAGCGTGCTCAGTCTGGGCCGGCATGGTCCCAGCCTCCTCGCTGGCGCCGGCTGGGCAACATGCTTCGGCATGGCGAATGGGACTTTTTTT(配列番号199)

【０６２１】

PEgRNA-MMLVキスループ

GGTGGGAGACGTCCCACCGGCCCAGACTGAGCACGTGAGTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCCTCTGCCATCAAAGCTTCGACCGTGCTCAGTCTGGTGGGAGACGTCCCACCTTTTTTT(配列番号200)

【０６２２】

PEgRNA-VSリボザイムのキスループ

GAGCAGCATGGCGTCGCTGCTCACGGCCCAGACTGAGCACGTGAGTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCCTCTGCCATCAAAGCTTCGACCGTGCTCAGTCTCCATCAGTTGACACCCTGAGGTTTTTTT(配列番号201)

【０６２３】

PEgRNA-GNRAテトラループ/テトラループ受容体

GCAGACCTAAGTGGUGACATATGGTCTGGGCCCAGACTGAGCACGTGAGTTTTAGA

GCTAUACGTAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTUACGAAGTGGGA
CCGAGTCGGTCCTCTGCCATCAAAGCTTCGACCGTGCTCAGTCTGCATGCGATTAG
AAATAATCGCATGTTTTTTT(配列番号202)

【０６２４】

二次RNA-HDV融合を切り替えるPEgRNA鋳型

TCTGCCATCAAAGCTGCGACCGTGCTCAGTCTGGTGGGAGACGTCCCACCGGCCGG
CATGGTCCCAGCCTCCTCGCTGGCGCCGGCTGGGCAACATGCTTCGGCATGGCGAA
TGGGACTTTTTTT(配列番号203)

【０６２５】

SpCas9及びプライム編集因子(PE)が改善された方法と類似の様式で、指向性進化によってPEgRNA足場が更に改善され得た。指向性進化は、Cas9又は進化したCas9バリアントによるPEgRNA認識を増強し得た。更に、異なるPEgRNA足場配列が異なるゲノム遺伝子座で最適であり、問題の部位でPE活性を増強するか、オフターゲット活性を減少させるか、又はその両方である可能性が高い。最後に、他のRNAモチーフが付加されたPEgRNA足場の進化は、未進化の融合RNAと比較して、融合PEgRNAの活性をほぼ確実に改善するであろう。例えば、c-ジ-GMP-Iアプタマー及びハンマーヘッド型リボザイムから構成されるアロステリックリボザイムの進化は、劇的に改善された活性をもたらし[202]、進化がハンマーヘッド-PEgRNA融合の活性も改善することを示唆した。加えて、Cas9は現在、sgRNAの5'伸長を一般に許容しないが、指向性進化は、この不耐性を緩和し、更なるRNAモチーフが利用されることを可能にする可能性のある突然変異を生成する可能性が高い。本開示は、本明細書に開示される方法及び組成物で利用されるプライム編集システムの有効性を更に改善するための任意のそのような方法を企図する。

【０６２６】

様々な態様において、Tの連続系列は転写されるべきPEgRNAの能力を制限することもあるため、伸長アームからのTsの連続配列の出現を制限することが有利であってもよい。例えば、少なくとも連続した3つのT、少なくとも連続した4つのT、少なくとも連続した5つのT、少なくとも連続した6つのT、少なくとも連続した7つのT、少なくとも連続した8つのT、少なくとも連続した9つのT、少なくとも連続した10のT、少なくとも連続した11のT、少なくとも連続した12のT、少なくとも連続した13のT、少なくとも連続した14のT、又は少なくとも連続した15のTのストリングは、PEgRNAを設計するときに回避されるべきであり、又は最終設計配列から少なくとも除去されるべきである。一態様では、連続するA:T核酸塩基対が豊富な標的部位を回避しながら、連続するTの望ましくないストリングがPEgRNA伸長アームに包含されることを回避し得る。

【０６２７】

<u>ＭＭＲを回避するためのＰＥｇＲＮＡ</u>

本開示はまた、プライム編集に使用するための新規なpegRNAを提供する。上述のように、標的部位配列に対して3つ以上の連続するヌクレオチドのミスマッチを含むDNA合成鋳型を有するpegRNAを使用したプライム編集は、ＭＭＲ経路による修正を回避し得、プライム編集を使用した単一ヌクレオチドのミスマッチの導入と比較して、プライム編集効率の増加及び/又はインデル形成の頻度の減少をもたらす。したがって、本開示は、標的部位配列と比較して3つ以上の連続したヌクレオチドのミスマッチを含有しない対応する対照pegRNAと比較して、プライム編集効率が増加し、及び/又はインデル頻度が減少した、標的核酸に修飾を導入するのに有用なpegRNAを提供する。

【０６２８】

本開示によって提供されるpegRNAは、プライム編集効率を改善し、及び/又はインデル形成を減少させながら、プライム編集によって核酸分子を編集するのに有用である。理論に束縛されることを望むものではないが、本開示において提供されるpegRNAは、プライム編集によってヌクレオチド変化(複数可)によって導入される標的部位でのミスマッチの細胞ＭＭＲ修正の影響を回避又は低減してもよい。いくつかの態様では、本開示によって提供されるpegRNAの伸長アームは、核酸分子上の標的部位に対して3つ以上の連続

するヌクレオチドのミスマッチを含む。いくつかの態様では、pegRNAのDNA合成鋳型は、核酸分子上の標的部位に対して3つ以上の連続するヌクレオチドのミスマッチを含む。いくつかの態様において、3つ又はそれを超える連続するヌクレオチドのミスマッチのうちの少なくとも1つは、サイレント変異を導入する。いくつかの態様では、連続するヌクレオチドのミスマッチの少なくとも1つは、標的核酸分子から発現されるタンパク質のアミノ酸配列の変化をもたらすが、残りのヌクレオチドのミスマッチの少なくとも1つはサイレント変異である。サイレント変異は、標的核酸分子のコード領域又は標的核酸分子の非コード領域に導入されてもよい。サイレント変異がコード領域に導入されると、それらは未編集核酸分子と同じアミノ酸をコードする1つ以上の代替コドンを核酸分子に導入してもよい。サイレント変異が非コード領域に導入される場合、サイレント変異は、核酸分子上の標的部位のスプライシング、遺伝子調節、RNA寿命、又は他の生物学的特性に影響を及ぼさない核酸分子の領域に存在してもよい。

【０６２９】

細胞ＭＭＲ経路による修正の影響を回避又は低減する利点を達成するために、3つ以上の任意の数の連続するヌクレオチドのミスマッチが本明細書に記載のpegRNAの伸長アームに組み込まれ得る。いくつかの態様では、pegRNA上の伸長アームのDNA合成鋳型は、核酸分子上の標的部位と比較して、3つ以上、4つ以上、5つ以上、6つ以上、7つ以上、8つ以上、9つ以上、又は10個以上の連続するヌクレオチドミスマッチを含む。

【０６３０】

ＭＭＲ経路による修正の回避の利点を達成し、それによって編集効率を高め、及び/又は意図しないインデルを減少させるために、3つ以上の任意の数の連続するヌクレオチドのミスマッチが、本明細書に記載のpegRNAの伸長アームに組み込まれ得る。いくつかの態様では、pegRNA上の伸長アームのDNA合成鋳型は、プライム編集によって編集された核酸分子上の標的部位の内因性配列に対して3つの連続したヌクレオチドのミスマッチを含む。いくつかの態様では、pegRNA上の伸長アームのDNA合成鋳型は、プライム編集によって編集された核酸分子上の標的部位の内因性配列に対して3～5の連続したヌクレオチドのミスマッチを含む。いくつかの態様では、pegRNA上の伸長アームのDNA合成鋳型は、プライム編集によって編集された核酸分子上の標的部位の内因性配列に対して6～10の連続したヌクレオチドのミスマッチを含む。いくつかの態様では、pegRNA上の伸長アームのDNA合成鋳型は、プライム編集によって編集された核酸分子上の標的部位の内因性配列に対して11～20の連続したヌクレオチドのミスマッチを含む。いくつかの態様では、pegRNA上の伸長アームのDNA合成鋳型は、プライム編集によって編集された核酸分子上の標的部位の内因性配列に対して20～25の連続したヌクレオチドのミスマッチを含む。いくつかの態様では、pegRNA上の伸長アームのDNA合成鋳型は、プライム編集によって編集された核酸分子上の標的部位の内因性配列と比較して、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、又は25個の連続したヌクレオチドミスマッチを含む。いくつかの態様では、pegRNA上の伸長アームのDNA合成鋳型は、プライム編集によって編集された核酸分子上の標的部位の内因性配列と比較して、3つ以上、4つ以上、5つ以上、6つ以上、7つ以上、8つ以上、9つ以上、又は10個以上の連続するヌクレオチドミスマッチを含む。

【０６３１】

キット

本開示の組成物は、キット中へ集められ得る。いくつかの態様では、キットは、本明細書に記載のMLH1ドミナントネガティブバリアント等であるが限定されない、プライム編集因子及びＭＭＲ阻害剤の発現のための核酸ベクターを含む。他の態様において、キットは更に、適切なガイドヌクレオチド配列(例として、PEgRNA及び第2部位gRNA)、又はかかるガイドヌクレオチド配列(Cas9タンパク質又はプライム編集因子に所望の標的配列を標的にさせる)の発現のための核酸ベクターを含む。

【０６３２】

本明細書に記載のキットは、本明細書に記載の方法を実施するための構成要素及び任意

選択で使用のための指示を収納する1以上の容器を包含していてもよい。本明細書に記載のキットのいずれも、アッセイ方法を実施するのに必要とされる構成要素を更に含んでいてもよい。キットの各構成要素は、適用可能であれば、液体形態(例として、溶液中)で、又は固体形態(例として、乾燥粉末)で提供されてもよい。あるケースにおいて、構成要素のいくつかは、例えば、好適な溶媒又は他の種(例えば、水)(これらはキットとともに提供されても又はされなくてもよい)の添加によって、再構成可能又は別様に(例として、活性形態へ)処理可能であってもよい。

【０６３３】

いくつかの態様において、キットは任意選択で、提供される構成要素の使用のための指示及び/又は促進(promotion)を包含していてもよい。本明細書に使用されるとき、「指示」は、指示及び/又は促進の構成要素を定義し得るものであって、典型的には、本開示のパッケージング上に又はこれに関連して書面の指示を伴い得る。説明書はまた、説明書がキットに関連付けられるべきであることをユーザが明確に認識するように任意の方法で提供される任意の口頭又は電子の説明書、例えば、視聴覚(例として、ビデオテープ、DVD等)、インターネット、及び/又はウェブベースの通信等を包含し得る。書面による説明書は、医薬品又は生物学的製剤の製造、使用又は販売を規制する政府機関によって規定された形態であってもよく、これはまた、動物投与のための製造、使用又は販売の機関による承認を反映し得る。本明細書に使用されるとき、「促進された」は、本開示に関連する、教育方法、病院の及び他の臨床の指示、科学研究、薬物の発見又は開発、学術研究、医薬産業活動(医薬販売を包含する)、並びにいずれの広告活動又は他の宣伝活動(いずれの形態の書面の、口述の、及び電子的な連絡を包含する)を包含する、営業行為の全ての方法を包含する。加えて、キットは、本明細書に記載の通りの特定の用途に応じて、他の構成要素も包含していてもよい。

【０６３４】

キットは、1以上の容器中に、本明細書に記載のいずれの構成要素の1以上を含有していてもよい。構成要素は、滅菌的に調製され、シリンジ中にパッケージされ、及び冷凍保存されて出荷されてもよい。代替的に、これは、バイアル又は保管のための他の容器に収納されてもよい。第2容器は、滅菌的に調製された他の構成要素も有していてもよい。代替的に、キットは、予め混合されて、バイアル、管、又は他の容器中で出荷される活性剤を包含していてもよい。

【０６３５】

キットは、パウチ、1以上の管、容器、箱、又は袋内に緩くパックされた付属物とともに、ブリスターパウチ(blister pouch)、収縮包装パウチ、真空シール可能なパウチ、シール可能な熱成形トレイ、又は同様のパウチ若しくはトレイの形態等の様々な形態を有してもよい。キットは、付属物が加えられた後に滅菌されてもよく、これによって容器中の個々の付属物が別様に開封され得る。キットは、放射線滅菌、加熱滅菌、又は当該技術分野において知られている他の滅菌方法等の、いずれの適切な滅菌技法も使用して滅菌され得る。キットはまた、特定の用途に応じて、他の成分、例えば、容器、細胞培地、塩、緩衝液、試薬、注射器、針、消毒剤を適用又は除去するためのガーゼ等の布地、使い捨て手袋、投与前の薬剤の支持体等を包含してもよい。本開示のいくつかの側面は、本明細書に記載の方法及び組成物で利用されるプライム編集システムの様々な構成要素(例として、napDNAbp、逆転写酵素、ポリメラーゼ、融合タンパク質(例として、napDNAbp及び逆転写酵素(又はより広義には、ポリメラーゼ)を包含する)、伸長ガイドRNA、並びに融合タンパク質及び伸長ガイドRNA、並びに第2鎖ニッキング成分(例として、第2鎖ニッキングgRNA)及び編集された生成物形成に向けてプライム編集プロセスを推進するのを助けるための5'内因性DNAフラップ除去エンドヌクレアーゼ等の補助要素を含む複合体を含むがこれらに限定されない)をコードするヌクレオチド配列を含む核酸構築物を含むキットを提供する。いくつかの態様において、ヌクレオチド配列(単数又は複数)は、プライム編集システム構成要素の発現を推進する異種プロモータ(又は単一のプロモータより多く)を含む。

【０６３６】
本開示の他の側面は、本明細書に記載の方法及び組成物で利用されるプライム編集システムの様々な構成要素(例として、標的ＤＮＡ配列を修飾することが可能なプライム編集システムの構成要素をコードするヌクレオチド配列を含む)をコードする1つ以上の核酸構築物を含むキットを提供する。いくつかの態様において、ヌクレオチド配列は、プライム編集システム構成要素の発現を推進する異種プロモータを含む。
【０６３７】
本開示のいくつかの側面は、(a)逆転写酵素に融合したnapDNAbp(例として、Cas9ドメイン)をコードするヌクレオチド配列と、(b)(a)の配列の発現を推進する異種プロモータとを含む核酸構築物を含むキットを提供する。
【０６３８】
細胞
本明細書に記載の組成物のいずれも含有していてもよい細胞は、原核細胞及び真核細胞を包含する。本明細書に記載の方法は、Cas9タンパク質又はプライム編集因子及びＭＭＲ阻害剤(例として、ＭＬＨ1ドミナントネガティブバリアント)を真核細胞(例として、ヒト細胞等の哺乳動物細胞)に送達するために使用される。いくつかの態様において、細胞は、in vitroにある(例として、培養された細胞。いくつかの態様において、細胞は、in vivoにある(例として、ヒト対象等の対象中にある)。いくつかの態様において、細胞は、ex vivoにある(例として、対象から単離され、同じ対象へ戻すか又は異なる対象へ投与されてもよい)。
本開示の哺乳動物の細胞は、ヒト細胞、霊長目の動物細胞(例として、ベロ細胞)、ラット細胞(例として、ＧＨ3細胞、ＯＣ23細胞)、又はマウス細胞(例として、ＭＣ3Ｔ3細胞)を包含する。様々なヒト細胞株には、限定せずに、ヒト胚性腎臓(ＨＥＫ)細胞、HeLa細胞、国立がん研究所の60のがん細胞株(ＮＣＩ60)からのがん細胞、ＤＵ145(前立腺がん)細胞、Lncap(前立腺がん)細胞、ＭＣＦ-7(乳がん)細胞、ＭＤＡ-ＭＢ-438(乳がん)細胞、ＰＣ3(前立腺がん)細胞、Ｔ47Ｄ(乳がん)細胞、ＴＨＰ-1(急性骨髄性白血病)細胞、Ｕ87(膠芽腫)細胞、ＳＨＳＹ5Ｙヒト神経芽細胞腫細胞(骨髄腫からクローン化)、及びSaos-2(骨がん)細胞が包含される。いくつかの態様において、rＡＡＶベクターは、ヒト胚性腎臓(ＨＥＫ)細胞(例として、ＨＥＫ293又はＨＥＫ293Ｔ細胞)中へ送達される。いくつかの態様において、rＡＡＶベクターは、例えば、多能性幹細胞(例として、ヒト人工(induced)多能性幹細胞(hiPSC)を包含するヒト多能性幹細胞)等の、幹細胞(例として、ヒト幹細胞)中へ送達される。幹細胞は培養中、無期限に分裂して、特化された細胞を生じさせる能力をもつ細胞を指す。多能性幹細胞は、分化して生物の全ての組織になることが可能であるが、完全な生物の発生を単独では支えることが可能でないある種の幹細胞を指す。ヒト人工多能性幹細胞は、胚性幹細胞を定義する特性を維持するのに重要な遺伝子及び因子の発現が強いられることによって胚性幹細胞様状態へ再プログラムされる体細胞(例として、成熟した(mature)細胞又は成熟(adult)細胞)を指す(例として、Takahashi and Yamanaka,Cell 126(4):663-76,2006を参照(参照により本明細書に組み込まれる))。ヒト人工多能性幹細胞は、幹細胞マーカーを発現しており、全3種の胚葉(外胚葉、内胚葉、中胚葉)の細胞特徴を生成するのが可能である。
【０６３９】
本開示に従って使用されてもよい追加の細胞株の非限定例は、293-Ｔ、293-Ｔ、3Ｔ3、4Ｔ1、721、9Ｌ、Ａ-549、Ａ172、Ａ20、Ａ253、Ａ2780、Ａ2780ＡＤＲ、Ａ2780cis、Ａ431、ＡＬＣ、Ｂ16、Ｂ35、ＢＣＰ-1、ＢＥＡＳ-2Ｂ、bEnd.3、ＢＨＫ-21、ＢＲ 293、ＢｘＰＣ3、Ｃ2Ｃ12、Ｃ3Ｈ-10Ｔ1/2、Ｃ6、Ｃ6/36、Ｃａｌ-27、ＣＧＲ8、ＣＨＯ、ＣＭＬ Ｔ1、ＣＭＴ、ＣＯＲ-Ｌ23、ＣＯＲ-Ｌ23/5010、ＣＯＲ-Ｌ23/ＣＰＲ、ＣＯＲ-Ｌ23/Ｒ23、ＣＯＳ-7、ＣＯＶ-434、ＣＴ26、Ｄ17、ＤＨ82、ＤＵ145、ＤｕＣａＰ、Ｅ14Ｔｇ2ａ、ＥＬ4、ＥＭ2、ＥＭ3、ＥＭＴ6/ＡＲ1、ＥＭＴ6/ＡＲ10.0、ＦＭ3、Ｈ1299、Ｈ69、ＨＢ54、ＨＢ55、ＨＣＡ2、Hepa1c1c7、High Five細胞、ＨＬ-60、ＨＭＥＣ、ＨＴ-29、ＨＵＶＥＣ、Ｊ558Ｌ細胞、Jurkat、ＪＹ細胞、Ｋ562細胞、ＫＣＬ22、ＫＧ1、Ku812、ＫＹＯ1、ＬＮＣａｐ、Ma-Mel 1、2

、3..48、MC-38、MCF-10A、MCF-7、MDA-MB-231、MDA-MB-435、MDA-MB-468、MDCK II、MG63、MONO-MAC 6、MOR/0.2R、MRC5、MTD-1A、MyEnd、NALM-1、NCI-H69/CPR、NCI-H69/LX10、NCI-H69/LX20、NCI-H69/LX4、NIH-3T3、NW-145、OPCN/OPCT Peer、PNT-1A/PNT2、PTK2、Raji、RBL細胞、RenCa、RIN-5F、RMA/RMAS、S2、Saos-2細胞、Sf21、Sf9、SiHa、SKBR3、SKOV-3、T-47D、T2、T84、THP1、U373、U87、U937、VCaP、WM39、WT-49、X63、YAC-1、及びYAR細胞を包含する。

【０６４０】

本開示のいくつかの側面は、本明細書に開示される構築物のいずれも含む細胞を提供する。いくつかの態様において、宿主細胞は、本明細書に記載の1以上のベクターで一過的又は非一過的にトランスフェクトされている。いくつかの態様では、細胞はex vivoでトランスフェクトされる。いくつかの態様では、細胞はin vivoでトランスフェクトされる。いくつかの態様において、トランスフェクトされる細胞は、対象から採られる。いくつかの態様において、細胞は、細胞株等の、対象から採られた細胞に由来される。組織培養のための多種多様の細胞株が当該技術分野において知られている。細胞株の例は、これらに限定されないが、C8161、CCRF-CEM、MOLT、mIMCD-3、NHDF、HeLa-S3、Huh1、Huh4、Huh7、HUVEC、HASMC、HEKn、HEKa、MiaPaCell、Panc1、PC-3、TF1、CTLL-2、C1R、Rat6、CV1、RPTE、A10、T24、J82、A375、ARH-77、Calu1、SW480、SW620、SKOV3、SK-UT、CaCo2、P388D1、SEM-K2、WEHI-231、HB56、TIB55、Jurkat、J45.01、LRMB、Bcl-1、BC-3、IC21、DLD2、Raw264.7、NRK、NRK-52E、MRC5、MEF、Hep G2、HeLa B、HeLa T4、COS、COS-1、COS-6、COS-M6A、BS-C-1サル腎臓上皮、BALB/3T3マウス胚線維芽細胞、3T3 Swiss、3T3-L1、132-d5ヒト胎児線維芽細胞;10.1マウス線維芽細胞、293-T、3T3、721、9L、A2780、A2780ADR、A2780cis、A 172、A20、A253、A431、A-549、ALC、B16、B35、BCP-1細胞、BEAS-2B、bEnd.3、BHK-21、BR 293.BxPC3。C3H-10T1/2、C6/36、Cal-27、CHO、CHO-7、CHO-IR、CHO-K1、CHO-K2、CHO-T、CHO Dhfr-/-、COR-L23、COR-L23/CPR、COR-L23/5010、COR-L23/R23、COS-7、COV-434、CML T1、CMT、CT26、D17、DH82、DU145、DuCaP、EL4、EM2、EM3、EMT6/AR1、EMT6/AR10.0、FM3、H1299、H69、HB54、HB55、HCA2、HEK-293、HeLa、Hepa1c1c7、HL-60、HMEC、HT-29、Jurkat、JY細胞、K562細胞、Ku812、KCL22、KG1、KYO1、LNCap、Ma-Mel 1-48、MC-38、MCF-7、MCF-10A、MDA-MB-231、MDA-MB-468、MDA-MB-435、MDCK II、MDCK 11、MOR/0.2R、MONO-MAC 6、MTD-1A、MyEnd、NCI-H69/CPR、NCI-H69/LX10、NCI-H69/LX20、NCI-H69/LX4、NIH-3T3、NALM-1、NW-145、OPCN/OPCT細胞株、Peer、PNT-1A/PNT 2、RenCa、RIN-5F、RMA/RMAS、Saos-2細胞、Sf-9、SkBr3、T2、T-47D、T84、THP1細胞株、U373、U87、U937、VCaP、Vero細胞、WM39、WT-49、X63、YAC-1、YAR、及びそれらのトランスジェニック種を包含する。

【０６４１】

細胞株は、当業者に知られている様々な供給源から利用可能である(例として、American Type Culture Collection(ATCC)(Manassus,Va.)を参照)。いくつかの態様において、本明細書に記載の1以上のベクターでトランスフェクトされた細胞は、1以上のベクター由来配列を含む新しい細胞株を確立するのに使用される。いくつかの態様において、本明細書に記載の通りのCRISPR系の構成要素で(1以上のベクターの一過的なトランスフェクション、又はRNAでのトランスフェクション等によって)一過的にトランスフェクトされて、CRISPR複合体の活性を通して修飾された細胞は、修飾は含有するが他の外来配列のいずれも欠く細胞を含む新しい細胞株を確立するのに使用される。いくつかの態様において、本明細書に記載の1以上のベクターで一過的若しくは非一過的にトランスフェクトされた細胞、又はかかる細胞に由来する細胞株は、1以上の試験化合物を査定するのに使用される。

【０６４２】
ベクター
本開示のいくつかの側面は、本明細書に記載のプライム編集因子及びＭＬＨ１ドミナントネガティブ変異体を細胞に送達するための組換えウイルスベクター(例として、アデノ随伴ウイルスベクター、アデノウイルスベクター、又は単純ヘルペスウイルスベクター)の使用に関する。分裂-ＰＥアプローチのケースにおいて、全長Ｃａｓ９タンパク質又はプライム編集因子が様々なウイルスベクター(例として、ｒＡＡＶ(～４.９ｋｂ))のパッケージング限界を超えることから、ＰＥ融合タンパク質のＮ末端部分及びＰＥ融合のＣ末端部分は、別々の組換えウイルスベクター(例として、アデノ随伴ウイルスベクター、アデノウイルスベクター、又は単純ヘルペスウイルスベクター)によって同じ細胞中へ送達される。
【０６４３】
いくつかの態様では、本明細書で使用されるベクターは、ＰＥ融合タンパク質、又はその成分のいずれか(例として、ｎａｐＤＮＡｂｐ、リンカー、又はポリメラーゼ)、又はＭＬＨ１ドミナントネガティブ変異体をコードしてもよい。加えて、本明細書に使用されるベクターは、ＰＥｇＲＮＡ、及び/又は第２鎖ヘニックを入れるための付属(ａｃｃｅｓｓｏｒｙ)ｇＲＮＡをコードしていてもよい。ベクターは、細胞中の１以上のコード配列の発現を推進するのが可能であってもよい。いくつかの態様において、細胞は、例として細菌性細胞等の、原核細胞であってもよい。いくつかの態様において、細胞は、例として、酵母、植物、昆虫、又は哺乳動物の細胞等の、真核細胞であってもよい。いくつかの態様において、真核細胞は、哺乳動物の細胞であってもよい。いくつかの態様において、真核細胞は、齧歯類の動物の細胞であってもよい。いくつかの態様において、真核細胞は、ヒトの細胞であってもよい。種々のタイプの細胞中の発現を推進する好適なプロモータは当該技術分野において知られている。いくつかの態様において、プロモータは、野生型であってもよい。他の態様において、プロモータは、より効率的又はより効果的な発現のために修飾されていてもよい。もう１つの他の態様において、プロモータは、トランケートされていてもよいが、依然としてその機能を保持する。例えば、プロモータは、正常なサイズ、又はベクターのウイルス中への正しいパッケージングに好適な低減されたサイズを有していてもよい。
【０６４４】
いくつかの態様において、プライム編集因子ベクターに使用されてもよいプロモータは、構成的、誘導的、又は組織特異的であってもよい。いくつかの態様において、プロモータは、構成的プロモータであってもよい。非限定的な例示の構成的プロモータは、サイトメガロウイルス前初期プロモータ(ＣＭＶ)、サルウイルス(ＳＶ４０)プロモータ、アデノウイルス主要後期(ＭＬＰ)プロモータ、ラウス肉腫ウイルス(ＲＳＶ)プロモータ、マウス乳腺腫瘍ウイルス(ＭＭＴＶ)プロモータ、ホスホグリセリン酸キナーゼ(ＰＧＫ)プロモータ、伸長(ｅｌｏｎｇａｔｉｏｎ)因子-アルファ(ＥＦｌａ)プロモータ、ユビキチンプロモータ、アクチンプロモータ、チューブリンプロモータ、免疫グロブリンプロモータ、それらの機能的フラグメント、又は上記のいずれの組み合わせを包含する。いくつかの態様において、プロモータは、ＣＭＶプロモータであってもよい。いくつかの態様において、プロモータは、トランケートされたＣＭＶプロモータであってもよい。他の態様において、プロモータは、ＥＦｌａプロモータであってもよい。いくつかの態様において、プロモータは、誘導性プロモータであってもよい。非限定的な例示の誘導性プロモータは、熱ショック、光、化学物質、ペプチド、金属、ステロイド、抗生物質、又はアルコールによって誘導可能なものを包含する。いくつかの態様において、誘導性プロモータは、基底(非誘導)発現レベルが低いもの、例として、Ｔｅｔ-Ｏｎ(登録商標)プロモータ(Ｃｌｏｎｔｅｃｈ)等であってもよい。いくつかの態様において、プロモータは、組織特異的プロモータであってもよい。いくつかの態様において、組織特異的プロモータは、専ら又は主として、肝臓組織に発現される。非限定的な例示の組織特異的プロモータは、Ｂ２９プロモータ、ＣＤ１４プロモータ、ＣＤ４３プロモータ、ＣＤ４５プロモータ、ＣＤ６８プロモータ、デスミンプロモータ、エラスターゼ-１プロモータ、エンドグリンプロモータ、フィブロネクチンプロモータ、Ｆｌｔ-１プロモータ、ＧＦＡＰプロモータ、ＧＰＩＩｂプロモータ、ＩＣＡＭ-２プロモータ、ＩＮＦ-βプロモータ、Ｍｂプロモー

タ、Nphslプロモータ、OG-2プロモータ、SP-Bプロモータ、SYN1プロモータ、及びWASPプロモータを包含する。

【０６４５】

いくつかの態様では、プライム編集因子及びMLH1ドミナントネガティブ変異体ベクター(例として、プライム編集因子融合タンパク質及び/又はPEgRNA、及び/又は補助的な第2鎖ニッキングgRNAをコードする任意のベクターを包含する)は、標的細胞に送達された後にのみ発現を開始する誘導性プロモータを含んでもよい。非限定的な例示の誘導性プロモータは、熱ショック、光、化学物質、ペプチド、金属、ステロイド、抗生物質、又はアルコールによって誘導可能なものを包含する。いくつかの態様において、誘導性プロモータは、基底(非誘導)発現レベルが低いもの、例として、Tet-On(登録商標)プロモータ(Clontech)等であってもよい。

【０６４６】

更なる態様では、プライム編集因子ベクター(例として、プライム編集因子融合タンパク質及び/又はPEgRNA、及び/又は補助的な第2鎖ニッキングgRNAをコードする任意のベクターを包含する)及びMLH1ドミナントネガティブ変異体ベクター(例として、本明細書に記載のMLH1ドミナントネガティブ変異体をコードする任意のベクター)は、特定の組織に送達された後にのみ発現を開始する組織特異的プロモータを含んでもよい。非限定的な例示の組織特異的プロモータは、B29プロモータ、CD14プロモータ、CD43プロモータ、CD45プロモータ、CD68プロモータ、デスミンプロモータ、エラスターゼ-1プロモータ、エンドグリンプロモータ、フィブロネクチンプロモータ、Flt-1プロモータ、GFAPプロモータ、GPIIbプロモータ、ICAM-2プロモータ、INF-βプロモータ、Mbプロモータ、Nphslプロモータ、OG-2プロモータ、SP-Bプロモータ、SYN1プロモータ、及びWASPプロモータを包含する。

【０６４７】

いくつかの態様において、PEgRNA(又はプライム編集に関係して使用されるいずれのガイドRNA)をコードするヌクレオチド配列は、少なくとも1の転写又は翻訳制御配列へ作動可能に連結されていてもよい。いくつかの態様において、ガイドRNAをコードするヌクレオチド配列は、少なくとも1のプロモータへ作動可能に連結されていてもよい。いくつかの態様において、プロモータは、RNAポリメラーゼIII(Pol III)によって認識されてもよい。Pol IIIプロモータの非限定例は、U6、HI、及びtRNAプロモータを包含する。いくつかの態様において、ガイドRNAをコードするヌクレオチド配列は、マウス又はヒトU6プロモータへ作動可能に連結されていてもよい。他の態様において、ガイドRNAをコードするヌクレオチド配列は、マウス又はヒトHIプロモータへ作動可能に連結されていてもよい。いくつかの態様において、ガイドRNAをコードするヌクレオチド配列は、マウス又はヒトtRNAプロモータへ作動可能に連結されていてもよい。1より多くのガイドRNAを用いる態様において、発現を推進するのに使用されるプロモータは、同じであっても、又は異なっていてもよい。いくつかの態様において、ガイドRNAのcrRNAをコードするヌクレオチド、及びガイドRNAのtracr RNAをコードするヌクレオチドは、同じベクター上に提供されていてもよい。いくつかの態様において、crRNAをコードするヌクレオチド、及びtracr RNAをコードするヌクレオチドは、同じプロモータによって推進されてもよい。いくつかの態様において、crRNA及びtracr RNAは、転写されて単一の転写産物になってもよい。例えば、crRNA及びtracr RNAは、単一の転写産物からプロセシングされて二本鎖分子(double-molecule)ガイドRNAを形成してもよい。代替的に、crRNA及びtracr RNAは、転写されて単一分子ガイドRNAになってもよい。

【０６４８】

いくつかの態様において、ガイドRNAをコードするヌクレオチド配列は、PE融合タンパク質をコードするヌクレオチド配列を含む同じベクター上に位置付けされていてもよい。いくつかの態様において、ガイドRNAの発現及びPE融合タンパク質の発現は、それらの対応するプロモータによって推進されてもよい。いくつかの態様において、ガイドRNAの発現は、PE融合タンパク質の発現を推進する同じプロモータによって推進されても

よい。いくつかの態様において、ガイドRNA及びPE融合タンパク質の転写産物は、単一の転写産物内に含有されていてもよい。例えば、ガイドRNAは、Cas9タンパク質転写産物の非翻訳領域(UTR)内にあってもよい。いくつかの態様では、ガイドRNAは、PE融合タンパク質転写物の5'UTR内にあってもよい。他の態様では、ガイドRNAは、PE融合タンパク質転写物の3'UTR内にあってもよい。いくつかの態様において、PE融合タンパク質転写産物の細胞内半減期は、ガイドRNAをその3'UTR内に含有することによって低減されてもよく、これによってその3'UTRの長さを短縮し得る。追加の態様において、ガイドRNAは、PE融合タンパク質転写産物のイントロン内にあってもよい。いくつかの態様において、好適なスプライシング部位は、ガイドRNAが転写産物から正しくスプライシングされるように、ガイドRNAが位置付けられるイントロンに付加されてもよい。いくつかの態様において、同じベクター上の極めて近いところにあるCas9タンパク質及びガイドRNAの発現は、CRISPR複合体のより効率的な形成を容易にさせてもよい。

【０６４９】

ベクター系は、1つのベクター、若しくは2つのベクター、若しくは3つのベクター、若しくは4つのベクター、若しくは5つのベクター、又はそれ以上を含んでいてもよい。いくつかの態様では、ベクター系は、PE融合タンパク質、PEgRNA、及びMLH1ドミナントネガティブ変異体の両方をコードする単一のベクターを含んでもよい。他の態様では、ベクター系は2つのベクターを含んでもよく、一方のベクターはPE融合タンパク質及びPEgRNAをコードし、他方のベクターはMLH1ドミナントネガティブ変異体をコードする。

【０６５０】

薬学的に許容し得る担体として働き得る材料のいくつかの例は以下を包含する:(1)ラクトース、グルコース、及びスクロース等の、糖;(2)コーンスターチ及びジャガイモデンプン等の、デンプン;(3)ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、微結晶性セルロース、及び酢酸セルロース等の、セルロース及びその誘導体;(4)粉末状トラガカント;(5)麦芽;(6)ゼラチン;(7)ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、及びタルク等の、平滑剤;(8)カカオバター及び坐薬蝋等の、賦形剤;(9)落花生油、綿実油、紅花油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、及び大豆油等の、油;(10)プロピレングリコール等の、グリコール;(11)グリセリン、ソルビトール、マンニトール、及びポリエチレングリコール(PEG)等の、ポリオール;(12)オレイン酸エチル及びラウリン酸エチル等の、エステル;(13)寒天;(14)水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム等の、緩衝剤;(15)アルギン酸;(16)パイロジェンフリー水;(17)等浸透圧の生理食塩水;(18)リンガー溶液;(19)エチルアルコール;(20)pH緩衝溶液;(21)ポリエステル、ポリカーボネート、及び/又はポリ酸無水物;(22)ポリペプチド及びアミノ酸等の、増量剤;(23)血清アルブミン、HDL、及びLDL等の、血清構成要素;(22)エタノール等の、C2～C12アルコール;並びに(23)医薬製剤に採用される、相溶性のある他の非毒性物質。湿潤剤、着色剤、離型剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤、芳香剤、保存料、及び抗酸化剤もまた、製剤中に存在し得る。「賦形剤」、「担体」、「薬学的に許容し得る担体」又は同種のもの等の用語は本明細書中、互換的に使用される。

【０６５１】

送達方法

いくつかの側面では、本発明は、本明細書に記載の1つ以上のベクター等の1つ以上のポリヌクレオチド、その1つ以上の転写物、並びに/あるいはそれから転写された1つ以上のタンパク質を、宿主細胞に送達することを含む方法を提供する。いくつかの側面では、本発明は、更に、かかる方法によって産生される細胞、及びかかる細胞を含むか又は次いで産生される生物(例えば動物、植物、又は真菌)を提供する。いくつかの態様では、ガイド配列並びにDNAミスマッチ修復経路の阻害剤と組み合わせて(及び任意選択で複合体化して)本明細書に記載されるようなプライム編集因子が細胞に送達される。本明細書中に記載される任意の送達方法において、DNAミスマッチ修復経路の阻害剤もまた、プライム編集因子と共に送達され得る。いくつかの態様では、阻害剤は、本明細書に更に記載の

MLH1dnである。いくつかの態様において、阻害剤は、プライム編集因子と同じベクター上にコードされる。特定の態様において、阻害剤は、プライム編集因子に融合される。いくつかの態様において、阻害剤は、第2のベクター上にコードされ、第2のベクターは、プライム編集因子をコードするベクターと共に送達される。いくつかの態様では、プライム編集因子融合タンパク質及びDNAミスマッチ修復経路の阻害剤は、タンパク質として直接細胞に送達される。特定の態様において、プライム編集因子は、DNAミスマッチ修復経路の阻害剤に融合され、融合タンパク質は、細胞内に直接送達される。

【０６５２】

例示的な送達戦略は、ベクターベースの戦略、PEリボ核タンパク質複合体送達、及びmRNA法によるPEの送達を包含する。いくつかの態様において、提供される送達方法は、ヌクレオフェクション、マイクロ注射、微粒子銃(biolistics)、ビロソーム、リポソーム、イムノリポソーム、ポリカチオン又は脂質:核酸抱合体、裸のDNA、人工ビリオン、及びDNAの取込みを増強する剤を包含する。

【０６５３】

例示の核酸送達方法は、リポフェクション、ヌクレオフェクション、エレクトロポレーション、安定したゲノム組み込み(例として、piggybac)、マイクロ注射、微粒子銃(biolistics)、ビロソーム、リポソーム、イムノリポソーム、ポリカチオン又は脂質:核酸抱合体、裸のDNA、人工ビリオン、及びDNAの取込みを増強する剤を包含する。リポフェクションは、例として、米国特許第5,049,386号、第4,946,787号;及び第4,897,355号)に記載されており、リポフェクション試薬は商業的に販売されている(例として、Transfectam(商標)、Lipofectin(商標)、及びSF細胞株4D-Nucleofector X Kit(商標)(Lonza))。ポリヌクレオチドの効率的な受容体認識リポフェクションにとって好適であるカチオン性及び中性脂質は、FeignerのWO91/17424;WO91/16024のものを包含する。送達は、細胞(例として、in vitro投与若しくはex vivo投与)、又は標的組織(例として、in vivo投与)に対するものであってもよい。送達は、RNP複合体の使用を通して達成されてもよい。

【０６５４】

イムノ脂質複合体等の標的化リポソームを包含する脂質:核酸複合体の調製は当業者に周知である(例として、Crystal,Science 270:404-410(1995);Blaese et al.,Cancer Gene Ther.2:291-297(1995);Behr et al.,Bioconjugate Chem.5:382-389(1994);Remy et al.,Bioconjugate Chem.5:647-654(1994);Gao et al.,Gene Therapy 2:710-722(1995);Ahmad et al.,Cancer Res.52:4817-4820(1992);米国特許第4,186,183号、第4,217,344号、第4,235,871号、第4,261,975号、第4,485,054号、第4,501,728号、第4,774,085号、第4,837,028号、及び第4,946,787を参照)。

【０６５５】

他の態様において、本明細書に提供される送達方法及びベクターは、RNP複合体である。融合タンパク質のRNP送達は、塩基編集のDNA特異性を著しく増大させる。融合タンパク質のRNP送達は、オン-及びオフ-ターゲットDNA編集の分断(decoupling)へ繋がる。RNP送達は、プラスミド送達に匹敵するオン-ターゲット編集を維持しながら、非反復部位にてオフターゲット編集を小さくし(ablates)、高度に反復したVEGFA部位2でさえもオフ-ターゲットDNA編集を大いに低減させる。Rees,H.A.et al.,Improving the DNA specificity and applicability of base editing through protein engineering and protein delivery,Nat.Commun.8,15790(2017)、2016年12月27日に発行された米国特許第9,526,784号、及び2017年8月22日に発行された米国特許第9,737,604号を参照(これらの各々は参照により本明細書に組み込まれる)。

【０６５６】

細胞への核酸の送達のための追加の方法は当業者に公知である。例えば、US 2003/0087817を参照(参照により本明細書に組み込まれる)。

【０６５７】

他の本開示の側面は、プライム編集因子構築物を細胞中へ送達して、完全且つ機能的なプライム編集因子を細胞内に形成する方法を提供する。例えば、いくつかの態様において、細胞は、本明細書に記載の組成物(例として、分裂Cas9若しくは分裂プライム編集因子をコードするヌクレオチド配列、又はかかるヌクレオチド配列を含む核酸ベクターを含有するAAV粒子を含む組成物)と接触させられる。いくつかの態様において、接触させることは、かかるヌクレオチド配列の細胞中への送達をもたらすが、ここでCas9タンパク質又はプライム編集因子のN末端部分、及びCas9タンパク質又はプライム編集因子のC末端部分は、細胞中で発現され結び合わされて、完全なCas9タンパク質又は完全なプライム編集因子を形成する。

【０６５８】

本明細書に提供されるいずれのrAAV粒子、核酸分子、又は組成物も、安定的又は一過的のいずれかのいずれか好適なやり方で、細胞中へ導入されてもよいことは了解されるはずである。いくつかの態様において、開示されたタンパク質は、細胞中へトランスフェクトされてもよい。いくつかの態様において、細胞は、核酸分子で形質導入又はトランスフェクトされてもよい。例えば、細胞は、分裂タンパク質をコードする核酸分子、若しくは1つ以上の核酸分子をコードするウイルスのゲノムを含有するrAAV粒子で、形質導入されても(例として、分裂タンパク質をコードするウイルスで)、又はトランスフェクトされてもよい(例として、分裂タンパク質をコードするプラスミドで)。かかる形質導入は、安定的な形質導入又は一過的な形質導入であってもよい。いくつかの態様において、分裂タンパク質を発現するか又は分裂タンパク質を含有する細胞は、例えば、分裂Cas9(例として、nCas9)タンパク質の送達において、1以上のガイドRNA配列で形質導入又はトランスフェクトされてもよい。いくつかの態様において、分裂タンパク質を発現するプラスミドは、エレクトロポレーション、一過的な(例として、リポフェクション)及び安定したゲノム組み込み(例として、piggybac)、及びウイルスの形質導入又は当業者に知られている他の方法を通して、細胞中へ導入されてもよい。

【０６５９】

実施例

実施例1:編集結果の細胞決定因子の同定及び操作による強化されたプライム編集システム

序論

プログラム可能な様式でゲノムを操作する能力は、生物学を明らかにし、遺伝性疾患の臨床治療における有望性を示した。生細胞に正確にインストールされることができる配列変化の幅を拡大するという目標に向けて、二本鎖DNA切断又はドナーDNA鋳型を必要とせずに、全てのタイプの標的DNA塩基対置換、小さな挿入、小さな欠失、及びそれらの組み合わせを可能にする遺伝子編集アプローチであるプライム編集が開発された(Anzalone et al.,2020;Anzalone et al.,2019)。プライム編集は、ハエ(Bosch et al.,2021)、イネ及びコムギ(Lin et al.,2020)、ゼブラフィッシュ(Petri et al.,2021)、マウス胚(Liu et al.,2020)、出生後マウス(Liu et al.,2021)、ヒト幹細胞(Surun et al.,2020)及び患者由来オルガノイド(Schene et al.,2020)における遺伝子変化を導入するために広く適用されている。その汎用性にもかかわらず、プライム編集効率は、異なる編集クラス、標的遺伝子座、及び細胞タイプにわたって大きく異なり得る(Anzalone et al.,2019)。プライム編集の有用性を最大化するために、プライム編集結果の細胞決定因子が同定され、得られた洞察が使用されて、効率及び結果純度が改善されたプライム編集システムを開発した。

【０６６０】

PE2プライム編集システムは、2つの成分:Cas9ニッカーゼ(PE2タンパク質)に融合された操作された逆転写酵素(RT)と、標的DNAに相補的なスペーサ配列及び所望の編集をコードする3'伸長の両方を含有するプライム編集ガイドRNA(pegRNA)とを含む(Anzalone et al.,2020;Anzalone et al.,2019)(図40A)。これらの成分は一緒になって、標的DNA遺伝子座の一方の鎖に結合し、反対の鎖にニックを入れるPE2-pegRNA複合体を形成する。このニックは、pegRNA伸長中のプライマー結合部位(PBS)にハイブリダ

イズし得るDNA 3'端を露出させる。次いで、pegRNA伸長内のRT鋳型の逆転写は、編集された配列を含有する3'DNAフラップを生成し、最終的にその配列のゲノムへのインストールをもたらす。

【０６６１】

PE3システムは、追加のシングルガイドRNA(sgRNA)を使用してpegRNA標的から離して未編集鎖をニックすることでPE2とは異なり、未編集鎖の置換を刺激することによって編集効率を高める(Anzalone et al.,2019)(図40A)。

【０６６２】

現在のモデルによれば、新たに合成された3'フラップは、フラップ相互変換(図40A)によってゲノムDNAの隣接鎖を置換する。次いで、置換された5'フラップの切除は、編集された配列のゲノムへのライゲーションを可能にする。PE3系における編集されていない鎖のニッキングは、ヘテロ二本鎖分解中に編集されていない鎖の細胞置換を誘導し、したがって、編集された配列の相補鎖へのコピーを促進すると考えられる。

【０６６３】

本発明者らは、プライム編集におけるDNA修復機構の役割及びそれらのプロセスの操作による改良されたプライム編集システムの開発を研究した。本明細書に提示されるように、プールされたCRISPR干渉(CRISPRi)に基づくスクリーニングを使用して、置換プライム編集結果に対するDNA修復及び関連プロセスを伴う476個の遺伝子の効果を体系的にプローブした。プライム編集効率を強く抑制し、インデル形成を促進する特異的DNAミスマッチ修復(MMR)遺伝子が同定された。MMRがプライム編集中に形成されたヘテロ二本鎖DNAを復帰させるモデルと一致して、MMR活性に対する脆弱性がより低く、したがって3つ以上の連続塩基のG・CからC・Gトランスバージョン及び置換を包含する、より効率的に生成されるプライム編集のクラスが同定された。これらの知見を組み込み、ドミナントネガティブMMRタンパク質(MLH1dn)の一過性発現による改善された編集結果を有する新規なプライム編集システムが開発された。人工多能性幹細胞及び初代T細胞を包含するMMR機能正常細胞型では、これらのPE4(PE2＋MLH1dn)及びPE5(PE3＋MLH1dn)系は、PE2及びPE3よりもそれぞれ平均7.7倍及び2.0倍編集効率を高め、編集:インデル比(結果純度)を3.4倍増加させる。MLH1dnの一過性共発現は、MMR習熟度の臨床的に使用されるバイオマーカーであるマイクロサテライトリピート長に対する検出された変化をもたらさなかった(Umar et al.,2004)。コドン使用頻度、核局在化シグナル、Cas9ドメイン変異、並びにリンカーの組成及び長さを変えることによって、PE4、PE5、及び最近開発された操作されたpegRNA(epegRNA)からの改良との相乗効果において編集効率を更に増加させる最適化されたプライム編集因子アーキテクチャ(PEmax-図54Bを参照)を操作した(Nelson et al.,2021)。最後に、意図された編集の近くに追加のサイレント変異を戦略的にインストールすることにより、MMR認識を弱めることによってプライム編集効率を改善し得ることが示された。これらの知見は、プライム編集の理解を深めるとともに、7つの哺乳動物細胞型における19の遺伝子座での169の異なる編集にわたって実質的に改善された効率及び結果純度を有するプライム編集システムを確立する。

【０６６４】

結果

プライム編集結果のためのプールされたCRISPRiスクリーニングの設計

Repair-seqと呼ばれる新しい遺伝子スクリーニングアプローチが使用されて、元の配列、所望の編集、及びインデル頻度を包含するプライム編集効率及び結果を研究した。Repair-seqは、プールされたスクリーニングにおいて、CRISPRi sgRNAの同一性を編集部位に結び付けることによって、ゲノム編集実験の結果に対する多くの機能喪失摂動の影響を測定する(Hussmann et al.,2021)(図40B)。簡潔には、sgRNAのライブラリーが、CRISPRiエフェクタータンパク質(dCas9-KRAB)を発現する細胞にレンチウイルス形質導入されて、ほとんどの感染細胞がただ1つのsgRNAを受け取るようにし、1細胞当たり1つの遺伝子のノックダウンを引き起こす。ゲノム編集のための標的配列も、同じ

レンチウイルスカセット中のライブラリーsgRNAと共に送達される。この標的部位でゲノム編集が行われた後、ペアエンドシーケンシングにより、各編集結果の頻度を各リンクされたCRISPRi摂動と共に測定されることが可能になる。

【０６６５】

Repair-seqをプライム編集に適合させるために、典型的にはStreptococcus pyogenes Cas9(SpCas9)にも依存するプライム編集及びCRISPRiが最初に直交された。PE2中のSpCas9ニッカーゼドメインをStaphylococcus aureus Cas9(SaCas9)N580Aニッカーゼで置き換えることによって、SaPE2プライム編集因子バリアントが構築された(Ran et al.,2015)。SaPE2及び直交S.aureus pegRNAs(Sa-pegRNAs)を使用して、プライム編集活性が検証された(図47A)。

【０６６６】

次に、複合SaPE2編集部位を追加することによって、SaPE2でスクリーニングするためのレンチウイルスRepair-seqベクターが設計された。この部位は、HEK293T細胞において効率的に編集されることが同定された単一の標的プロトスペーサ(図47A)と、標的の下流(＋50ニック)又は上流(-50ニック)で50bpの相補鎖(編集されていない鎖)ニックを可能にした二本の隣接プロトスペーサとから構成された(図40B、図47B)。この設計は、3つのアプローチ:PE2、＋50ニックを有するPE3(PE3＋50)、又は-50ニックを有するPE3(PE3-50)におけるSaPE2によるプライム編集をサポートした(図47C)。

【０６６７】

スクリーニングを可能にするために、検証されたHeLa CRISPRi細胞株(Gilbert et al.,2013)においてこの部位を編集するために、Sa-pegRNAが最適化された。編集部位でのG・CからC・GトランスバージョンをプログラムするsapE2、Sa-pegRNA、及びSa-sgRNAプラスミドでこれらの細胞をトランスフェクトすると、最大5.2％の編集及び0.17％のインデル(PE2)、12％の編集及び5.8％のインデル(PE3＋50)、並びに2.6％の編集及び19％のインデル(PE3-50)が得られた(図47D)。PE3-50由来のインデルの高い割合は、5'オーバーハングと比較して、二重ニックによって残された3'オーバーハングが挿入の頻度をより高くするという過去の報告と一致している(Bothmer et al.,2017)。首尾よくトランスフェクトされた細胞を濃縮するためにブラストサイジン選択マーカーを有するSaPE2構築物を使用して、意図される編集頻度が、PE2では9.4％、PE3＋50では15％、PE3-50では3.5％に増加された(図47E)。合わせて、これらの取り組みは、CRISPRi摂動から編集の増加又は減少を検出するのによく適した効率範囲のプライム編集結果のベースラインを用いたスクリーニングアッセイを確立した。

【０６６８】

プライム編集結果に影響を及ぼすDNA修復成分の同定

この最適化されたアッセイを用いて、プライム編集結果のRepair-seqスクリーニングが、K562細胞及びHeLa細胞中のPE2及びPE3＋50、並びにHeLa細胞中のPE3-50を用いて行われた。DNA修復及び関連プロセスにおける役割について濃縮された476個の遺伝子を標的とする1,513個のsgRNAのライブラリーが(図48F)、60個の非標的化対照sgRNAと共にレンチウイルススクリーニングベクターにクローニングされた(Hussmann et al.,2021)(表5)。このライブラリーがヒトK562細胞株及びHeLa CRISPRi細胞株に形質導入され(Gilbert et al.,2014;Gilbert et al.,2013)、5日後、事前に検証された編集部位でG・CからC・GトランスバージョンをプログラムするsapE2、Sa-pegRNA及びSa-sgRNAプラスミドで細胞がトランスフェクトされた。トランスフェクションの3日後にゲノムDNAが細胞から抽出され、CRISPRi sgRNA、編集部位及び相補的ニック部位を含有する453 bp領域がPCRによって増幅され、ペアエンドシーケンシングが実施されて、各遺伝子摂動に対する編集結果の分布を測定した(図40B、図47B)。得られたデータを解釈するために、遺伝子標的化CRISPRi sgRNAを含有する細胞からの編集結果の頻度が、非標的化sgRNA対照を含有する細胞からの対応する頻度と比較された。遺伝子ノックダウン時の結果の頻度の減少は、遺伝子の活性が結果の形成を促進することを示唆し、一方、頻度の増加は、遺伝子の活性が結果を抑制することを示唆する。

【０６６９】
意図するG・CからC・G編集の頻度に対する遺伝子ノックダウンの効果が調査された。非標的CRISPRi sgRNAを有する細胞では、シーケンシングリードの4.3～4.9%(K562)及び8.5～8.7%(HeLa)が、PE2編集後の意図した編集を正確に含有していた(図40C～図40D)。これらのレベルは、PE3＋50については14-16%(K562)及び14-16%(HeLa)に増加したが、PE3-50については2.1-2.2%(HeLa)に減少した。スクリーニングされた全てのプライム編集条件にわたって、MSH2、MSH6、MLH1及びPMS2、MutSα-MutLα　MMR複合体の成分のCRISPRi標的化は(Iyer et al.,2006;Kunkel and Erie,2005;Li,2008)、PE2については最大5.8倍、PE3＋50については2.5倍、及びPE3-50については2.0倍の編集効率の実質的な増加をもたらした(図40E-図40G及び図47G-図47J、表6)。MMRにおける役割を有するエキソヌクレアーゼであるEXO1のノックダウン(Genschel et al.,2002)もまた、K562細胞におけるPE2について最大2.3倍まで意図された編集効率を増加させた。対照的に、ニッケルシーリングDNAリガーゼであるLIG1(Pascal et al.,2004)及び5'フラップエンドヌクレアーゼであるFEN1(Liu et al.,2004)のノックダウンは、意図した編集の頻度を減少させ、これは、プライム編集中のニックライゲーション及び5'フラップ切除における以前に提案された役割と一致していた(Anzalone et al.,2019)。まとめると、これらのデータは、MMR活性がプライム編集によって点変異のインストールに拮抗することを示唆している。

【０６７０】
意図された編集に加えて、Repair-seqスクリーニングはまた、編集副産物の形成に対する遺伝的摂動の影響を測定する。これらの副産物は、欠失(図41A)、タンデム重複(図41B)、及びpegRNAからの意図しない配列を含有する2つのクラスの結果の4つの主要なカテゴリーに分類された(図41C～図41D)。PE2からの総意図しない編集のベースライン頻度は低いが(K562中0.31%、HeLa中0.60%;図41E)、PE3-50(HeLa中58%;図48A)及びPE3＋50(K562中8.2%、HeLa中9.5%;図41F)からのより頻繁で多様な意図しない副産物が観察された。これらのカテゴリーのベースライン頻度及び遺伝的調節因子は、PE2、PE3＋50及びPE3-50スクリーニングにわたって変化し、異なるプライム編集構成がどのように処理されるかの豊富な観察結果を提供した(図48A～図48I)。これらの観察結果のうちの2つは、プライム編集中のMMR活性の役割についてのモデルを示した。

【０６７１】
第1に、1つの意図しない結果カテゴリーは、意図したG・CからC・Gへの編集、並びに追加の塩基置換及び標的部位近くの1ヌクレオチド(nt)挿入を含有していた(図41C)。これらの更なる突然変異の配列は、pegRNA足場の3'端の9-ntと完全に一致し、pegRNA足場への逆転写及び得られた3'DNAフラップの部分相同ゲノム配列への組み込みと一致した。ゲノム標的との配列相同性を回避するためにpegRNA足場を再コード化すると、これらの追加の突然変異の頻度が大幅に減少し(図49A～図49B)、このタイプの編集副産物を排除するための一般化可能なアプローチを示唆した。注意すべきことに、MMR遺伝子のノックダウンは、PE2 K562スクリーニングにおいてこの編集副産物の頻度を0.08%から2.0%に増加させることが観察された(図41E、図48D)。したがって、MMRは、この結果の形成を意図された編集よりも大きく抑制し、別個のプライム編集中間体は、それらがMMRによって処理される程度が異なり得ることを実証する。

【０６７２】
第2に、MMRノックダウンは、PE3＋50からのほとんどのカテゴリーの意図しない転帰の頻度を減少させ(図41F-図41H及び図48H)、いくつかのMMR活性を一過性に阻害することがプライム編集の効率及び転帰純度の両方を増加させてもよいことを示唆した。ニック間の配列の縦列重複はPE3-50では一般的であったが(図48A)、これらの重複の結果はPE3＋50ではより少なく(K562における0.37%の非標的化リード、HeLaにおける2.3%)、MMRノックダウンによって最大3.7倍(K562)及び1.5倍(HeLa)低下された(図41F、図48H)。意図しないPE3＋50結果の最も豊富なクラスは、意図したフラップ

アニール位置でゲノム配列を再結合しない逆転写3'DNAフラップからの配列を含有していた(K562における5.1％の非標的化リード、HeLaにおける3.8％;図41D)。両方の細胞型において、意図しないフラップ再接合の結果の頻度は、フォーク状リモデリングヘリカーゼであるHLTFのノックダウン時に増加したが(Poole and Cortez,2017)、MMR遺伝子のノックダウンによって最大1.7倍低下された(図41H)。最後に、MMRノックダウンは、PE3＋50からの欠失を最大3.7倍(K562)及び1.6倍(HeLa;図41G)実質的に減少させた。K562細胞におけるMMRノックダウンもまた、欠失配列の観察された境界を定性的にシフトさせた。両方のPE3配置について、2つのSaPE2誘導ニック間のゲノム配列が最も頻繁に欠失したが、この領域の外側に広がる欠失も観察された(図41I、上部)。MMRノックダウンは、これらのより長い欠失の頻度を、PE3＋50によるプログラムされたニック間の欠失よりも劇的に減少させ(図41I、下及び図41J)、MMR活性がプライム編集中により長い欠失の形成を引き起こしてもよいことを示唆した。

【０６７３】

プライム編集中間体のミスマッチ修復モデル

これらのRepair-seqスクリーニングにおける意図的及び意図しない編集結果の両方に対するMMRノックダウンの効果は、プライム編集中のMMRの役割についての作業モデルをもたらした。真核生物では、MMRは、近くのニックを含有するDNA鎖を選択的に置換することによって、一塩基ミスマッチ又は小さな挿入-欠失ループ(IDL)を含有するDNAヘテロ二重鎖を分解する(Iyer et al.,2006;Kunkel and Erie,2005;Li,2008)。MMRを開始するために、ヘテロ二重鎖は、最初に、塩基のミスマッチ及び1～2-ntのIDLを認識するMutSα(MSH2-MSH6)によって(Warren et al.,2007)、又は2～13-ntのIDLを認識するMutSβ(MSH2-MSH3)によって結合される(Gupta et al.,2012)(図42C)。次に、MSH2は、MutLαヘテロ二量体(PMS2-MLH1)を動員し、ヘテロ二本鎖の周囲のニッケル含有鎖のみを切り裂く(Fang and Modrich,1993;Kadyrov et al.,2006;Pluciennik et al.,2010;Thomas et al.,1991)。これらの切開から、EXO1はヘテロ二本鎖の5'から3'への切除を媒介し(Genschel et al.,2002)、ポリメラーゼδは切除されたDNA鎖を再合成し、リガーゼI(LIG 1)は新生鎖を密封して修復を完了する(Iyer et al.,2006;Kunkel and Erie,2005;Zhang et al.,2005)。

【０６７４】

理論に束縛されることを望むものではないが、MMRは、特定のプライム編集中間体、すなわち、逆転写された3'DNAフラップと隣接ゲノムDNAとのハイブリダイゼーションによって形成されたDNAヘテロ二本鎖と係合してもよい(図42A)。MutSα-MutLαがこの構造内のヘテロ二本鎖を認識する場合、フラップ平衡後であるがライゲーション前に存在する3'ニックは、編集された鎖の選択的切除及びその後の修復を刺激して、元の編集されていない配列を再生し得た。あるいは、MMRはまた、編集された3'フラップのゲノム標的へのアニーリングを拒否することによって、生産的なフラップ相互変換を防止してもよい(Sugawara et al.,2004)。いずれの場合も、プライム編集中のMMRの阻害は、ヘテロ二本鎖修復を遅延させるか、又はニックライゲーションの可能性を増加させ得た。更に、ニックのライゲーションが成功すると、編集された生成物の除去に向けてヘテロ二本鎖の分割をバイアスするMMRの能力を除去する。このモデルは、MutSα-MutLα遺伝子(図40C～図40D)のノックダウンからのPE2編集効率の実質的な増加(1.6～5.8倍)によって裏付けられており、これは、3'-ニックを入れられたヘテロ二本鎖中間体がしばしばMMRによってニックのライゲーション前の元の配列に修復されることを強く示唆している(図42A)。したがって、これらの中間体のMMR復帰を妨げることにより、プライム編集効率を高め得る。

【０６７５】

このモデルはまた、PE3編集システムにおける相補鎖ニックからの利益を説明する。ヘテロ二本鎖中間体の編集されていない鎖をニッキングすると、編集されていない鎖をより頻繁に置き換えるようにMMRに指示することができる追加の鎖識別信号を導入し、それにより、より高いプライム編集効率及びMMR抑制の減衰効果をもたらす(図42B)。こ

のモデルと一致して、MutSα-MutLα成分のノックダウンは、意図されたG・C・G編集をPE2については最大5.8倍増加させたが、PE3＋50については最大2.6倍しか増加させなかった(図40G)。MMR活性はまた、編集されていない鎖の切除を指示することによって成功したプライム編集を促進してもよいが、編集された鎖がライゲーションされ、編集されていない鎖がニックを入れられたプライム編集中間体についてのみである。しかし、MMRノックダウンは、K562細胞及びHeLa細胞においてPE3＋50編集を実質的に増強し(図40F)、この中間体は稀であり、MMRは典型的にはニック結紮前にヘテロ二本鎖を修復することを示唆する。

【０６７６】

MMRの機序はまた、MutSα-MutLα遺伝子ノックダウンがPE3＋50由来のインデル副産物をどのように減少させるかを説明してもよい(図41F)。プライム編集ヘテロ二本鎖中間体の修復中、特に両方のDNA鎖が既にpegRNA及びsgRNAプログラムニックを含有する場合、MutLαは標的遺伝子座を無差別にニッキングすることによってDSBを誘導してもよい(図49D)。これらの追加のプログラムされていないニックからの切除後に形成されたDSBは、プライム編集された遺伝子座におけるインデルの境界を広げ得た。この仮説と一致して、MutSα-MutLα成分のノックダウンは、pegRNAニックとsgRNAニックとの間の配列外のPE3＋50欠失の結果を不釣り合いに低下させた(図41I)。まとめると、Repair-seqスクリーニングからのこれらの知見はしたがって、MMR活性が意図されたプライム編集結果を強く抑制し、代わりにインデル副産物を促進するモデルを支持する。

【０６７７】

MMR阻害は内因性遺伝子座におけるプライム編集を改善する

プライム編集に対するMMRの効果が、内因性ゲノム遺伝子座及び更なる細胞型において標準的なSpCas9ベースのプライム編集因子を用いて試験された。HEK293T細胞が、MSH2、MSH6、MLH1又はPMS2を標的化するsiRNAで処理され、細胞が3日間培養されて、siRNA媒介ノックダウンを可能にし(図49E)、次いで、PE2をコードするプラスミド及び3つの内因性ゲノム遺伝子座における点変異をプログラムするpegRNAがトランスフェクトされた(EMX1、RUNX1及びHEK293T細胞部位3(以下、HEK3と称する))。これらの遺伝子座にわたって、mRNAノックダウンは平均PE2編集を7.7％から25％に強く増加させ、インデル頻度を0.39％から0.28％に減少させたが(図42C)、平均PE3編集効率をより低い程度に改善した(25％から37％)ことが観察された。これらの結果は、相補鎖ニッキングが未編集鎖のMMRを導くことによってプライム編集効率を改善することを述べている、本明細書に提示されるモデルと一致する。したがって、PE3編集効率に対するMMRの影響は、3'フラップ中間体を元に戻すこと(プライム編集を妨げる)及び編集されていない鎖の置換を媒介すること(プライム編集を促進する)に対するその反対の効果によって調整される。更に、MMR遺伝子のノックダウンは、PE3インデルの頻度を平均5.5％から3.2％に減少させ、PE3結果純度の2.9倍の増加をもたらした(図42C)。これらの知見は、MMR成分の阻害がヒト細胞の内因性ゲノム部位におけるプライム編集結果を改善し得ることを実証している。

【０６７８】

プライム編集が、MMR欠損ΔMSH2又はΔMLH1半数体HAP1細胞において測定された。PE2プライム編集効率は、野生型対照細胞(HEK3で0.44％、EMX1で0.07％;図42D)よりもMMR欠損HAP1細胞(HEK3で17％、EMX1で5.0％)においてはるかに高かった。更に、本明細書で述べられる仮説と一致して、これらの遺伝子座での未編集鎖のニッキングは、MMR欠損HAP1細胞における編集効率に影響を及ぼさなかった(図42D)。まとめると、これらの結果は、この効果が編集されていない鎖を置き換える際のMMRの役割によってPE3系において部分的に釣り合っているにもかかわらず、編集されたDNA鎖の切除を促進することによってMMRがプライム編集を妨げるモデルを更に支持する。

【０６７９】

操作されたドミナントネガティブMMRタンパク質は、プライム編集効率及び精度を高め

る

MMR標的化siRNAによる細胞前処理がプライム編集効率を高め得ることを奨励して、プライム編集因子及びMMR阻害剤の同時共送達のための戦略が調査された。前処理なしのPE2及びMLH1 siRNAの同時トランスフェクションは、3日後に編集効率を実質的に増加させなかった(図49F)。ドミナントネガティブMMRタンパク質バリアントは、代わりに、プライム編集を増強するために、PE2と一過性に同時発現され得るか、又はPE2との融合タンパク質として同時発現され得ると仮定された。HEK293T細胞が、ヒトMSH2、MSH6、PMS2及びMLH1のPE2、pegRNA及びATPase欠損変異体(Iaccarino et al.,1998;Raschle et al.,2002;Tomer et al.,2002)、又はPMS2及びMLH1のエンドヌクレアーゼ欠損変異体(Gueneau et al.,2013;Kadyrov et al.,2006)(図43A)をコードするプラスミドで同時トランスフェクトされた。これらの変異体のうち、ATPase障害MLH1 E34A及びエンドヌクレアーゼ障害MLH1 Δ756は、HEK3、EMX1及びRUNX1遺伝子座における3つの一塩基置換編集について、PE2編集効率を1.6～3.1倍増加させた。

【0680】

次に、プライム編集効率の向上を最大化するために、更なるドミナントネガティブMLH1バリアントが操作され、試験された。MLH1 N末端ドメイン(NTD)は、MMR中のMSH2へのMutLα(PMS2-MLH1)動員を媒介し(Plotz et al.,2003)、MutLα機能に不可欠なATPaseを含有する(Kadyrov et al.,2006)(図43B)。対照的に、MLH1 C末端ドメイン(CTD)はPMS2と二量体化し、MMRに不可欠なMutLαエンドヌクレアーゼ活性に寄与する(Gueneau et al.,2013)(図43B)。MLH1 Δ756ドミナントネガティブバリアントはこのエンドヌクレアーゼを破壊するが、これらの残基のより大きな欠失(MLH1 Δ754-756)は、試験した3つの部位でプライム編集効率を更に上昇させることが見出された(図43C、図50A)。しかし、ATPase突然変異とエンドヌクレアーゼ突然変異との組み合わせ(MLH1 E34A Δ754-756)は、プライム編集を更に改善しなかった(図43C)。10回のプライム編集にわたってこれらのドミナントネガティブMLH1バリアントを比較すると、MLH1 Δ754-756が平均して最大程度までPE2編集効率を高めたことが観察された(3.2倍;図50D)。したがって、MLH1 Δ754-756はMLH1dnと命名された。MLH1dnは、HEK293T細胞内で用量依存的にプライム編集を改善した(図50B)。MLH1dnは、MMR欠損HCT116細胞において編集を増加させなかった(Parsons et al.,1993)(図50C)。ヒト及びマウスMLH1dnの両方がまた、ヒトHEK293T細胞における3つの部位及びマウスN2A細胞における4つの部位にわたって置換プライム編集効率を改善した(図50D～図50E)。

【0681】

次に、プライム編集中にMMRも阻害し得るより短いMLH1切断が同定された。それ自体、MLH1 NTD(残基1～335)は、PE2編集を1.5～1.8倍ほど穏やかに増強したが、E34A ATPase変異を導入すると、3つの試験した遺伝子座のうち2つでこの改善が弱まった(図43C、図50A)。核局在化シグナル(NLS)をMLH1 NTDに付加することにより、PE2編集が1.9～2.5倍、全長MLH1dnと同程度に増強された。対照的に、MLH1 CTD(残基501～756)並びにそのエンドヌクレアーゼ変異体及びNLS付加バリアントは、PE2編集を実質的に増強しなかった(図43C、図50A)。これらのデータは、ドミナントネガティブMLH1バリアントが、触媒的に損なわれたMutLα複合体をPMS2と形成することによって、又はMSH2の結合を飽和させることによってMMRを阻害し得、これは、MMR中のMutLαの生産的動員を防止するであろうことを示唆する。両方を行い得る全長MLH1dnは両方の機序によってMMRを阻害し得たが、NLS付加MLH1 NTD(以下、MLH1^{NTD}-NLSと呼ぶ)は、PMS2と二量体化するのに必要なCTDを欠くので、MSH2結合によってMMRを阻害すると予想される(Guerrette et al.,1999)。MLH1^{NTD}-NLSは、MLH1dnとほぼ同程度にPE2編集効率を改善し(図43C、図50A)、MSH2隔離がMMRを阻害するための有効な機構であることを示唆している。

【0682】

MLH1dn又はMLH1^{NTD}-NLSも(32aa(SGGS)x2-XTEN16-(SGGS)x2リンカーを介して)PE2タンパク質に直接融合されたが、PE2単独と比較してより高い編集効率を示さなかった(図50A)。しかし、自己切断性P2Aリンカー(PE2-P2A-MLH1dn)を用いてMLH1dnをPE2に付加すると(Kim et al.,2011)、3つの部位でのプライム編集効率が2.0～2.7倍向上した(図50A)。HEK293T細胞における3つの遺伝子座にわたって試験された55の総ドミナントネガティブMMRタンパク質バリアントの中で、トランスで発現されたPE2及びMLH1dnは、PE2編集効率の最大平均増強(3.2倍)を提供した。PE2編集の強い平均改善は、MLH1^{NTD}-NLSをトランスで発現させたPE2(2.7倍)及びPE2-P2A-MLH1dn(2.4倍)からも観察された(図43C)。これら3つのバリアントはまた、PE3編集効率を平均で1.2倍増加させたが、望ましくないインデル産物を1.4～4.0倍減少させた(図43E)。MLH1dnによるPE2編集をPE4系とし、MLH1dnによるPE3編集をPE5系とした(図43F)。MLH1^{NTD}-NLSはまた、MLH1dn(753aa)と比較して、より小さなタンパク質(355aa)でプライム編集効率の向上をもたらし得る。単一の構築物が必要とされる場合、PE2-P2A-MLH1dnの使用が推奨される。

【0683】

PE4及びPE5系の一般性が、HEK293T細胞における異なるゲノム遺伝子座にわたる7つの更なる一塩基置換編集で評価された。平均して、PE4は、最小インデルでPE2よりも2.0倍編集効率を改善した(平均＜0.4%;図43G)。PE5は、PE3よりも編集を1.2倍改善し、編集:インデル純度を3.0倍増強した(図43G)。MLH1dnがPE3bの効率を高め得たかどうか、編集された配列に特異的な相補鎖ニックを使用して、インデル形成を促進する両鎖上の一致したニックを最小限に抑えるプライム編集戦略(Anzalone et al.,2019)も試験された。MLH1dnを共発現させたPE3b(以下、PE5bと呼ぶ)は、FANCF遺伝子座での編集を、インデル頻度が低いPE3bよりも1.7倍増加させた(＜0.6%;図50H)。更に、インデルを最小化しなければならない場合、又は相補鎖ニックが非生産的な編集結果をもたらす遺伝子座において、PE4はPE2と比較して実質的に改善されたプライム編集性能を提供することが示された(図50H)。MLH1dnからのプライム編集増強対完全MLH1ノックアウトもクローンHeLa細胞株において比較された。試験した4つの部位で、MLH1ノックアウトは、MLH1dn共発現よりも大きな程度までPE2及びPE3編集を増強し(PE4及びPE5;図50F)、この経路の更なる調節による更なるプライム編集増強の機会を示唆した。まとめると、これらのデータは、ヒト細胞における様々な内因性ゲノム遺伝子座でのプライム編集効率及び結果純度を実質的に高めるPE4及びPE5系を確立する。

【0684】

PE4及びPE5によって強化されたプライム編集の種類の特徴付け

次に、MLH1dnが広範囲の異なる編集タイプにわたってプライム編集を改善する程度が研究された。7つのゲノム遺伝子座にわたって12個全ての可能な一塩基置換を一緒に導入する84個のpegRNAを使用して、HEK293T細胞においてPE4がPE2と比較された。これらの編集のうち、MLH1dnは、PE2と比較してプライム編集効率を2.0倍改善し、平均インデル頻度を0.40%から0.31%に減少させた(図44A～図44B、図51A～図51B)。

【0685】

MLH1dnは、A・TからG・C、T・AからG・C、及びC・GからA・Tプライム編集の効率をより低い程度まで、PE2よりも1.7倍増加させた。注意すべきことに、3'フラップハイブリダイゼーション後にC・Cミスマッチを形成するG・CからC・Gへの置換は、MLH1dnで最も改善されず(1.2倍)、C・CミスマッチがMMRによって効率的に修復されないことを立証する以前の研究と一致した(Lahue et al.,1989;Su et al.,1988;Thomas et al.,1991)。この発見は、G・CからC・G編集がMMRをより効果的に回避し、したがってより高い基礎編集効率をもたらしてもよいことを示唆する。この可能性と一致して、PE2を用いたG・CからC・G編集は、7つの内因性遺伝子座にわたるPAM変更プライム編集の中で、G・CからA・T(18%)又はG・CからT・A(20%)編集よりも実質的に効率的であった(27%)(図51C)。

【０６８６】
G・CからC・G置換がMMRに対してそれほど感受性でないことを更に確認するために、MLH1dn共発現によって影響されないRNF2遺伝子座でのG・CからC・Gプライム編集の効率に対するMMRノックダウン又はノックアウトの効果が試験された(図51A)。HEK293T細胞におけるMMR成分のsiRNAノックダウン(図51D)及びHAP1細胞におけるMSH2又はMLH1のノックアウト(図51E)は、このG・CからC・G編集の効率を変化させなかった。G・CからA・T、G・CからC・G及びG・CからT・A編集もまた、HeLa CRISPRi細胞における事前に検証されたスクリーニング部位でSaPE2と比較された(図40B)。PE2及びPE3＋50は、G・CからA・T又はG・CからT・A編集よりも効率的にG・CからC・G編集をインストールし、C・Cミスマッチでのより弱いMMR活性と一致した(図51F)。更に、MSH2のCRISPRiノックダウンは、G・CからA・T及びG・CからT・A編集効率(PE2については16倍及びPE3＋50については4.3倍)をG・CからC・G編集(PE2については4.0倍及びPE3＋50については1.9倍)よりも大幅に改善した。これらのデータは、G・C-C・Gプライム編集がMMRによる修復の影響を受けにくく、その結果、より高い効率でインストールされることを強く支持する。

【０６８７】
PE5及びPE3も、上記の実験で使用した同じ84個のpegRNAのセットと比較された。PE5は、PE3と比較して平均1.2倍の編集の増加をもたらした(図44A、図51A、図51G)。MLH1dnは、望ましくないインデル生成物の頻度を平均2.2倍実質的に減少させ、2.8倍高い編集:インデル純度をもたらした(図44A)。まとめると、7つのゲノム遺伝子座における84個の異なる一塩基置換のこの分析は、PE4及びPE5系が、プライム編集中間体の逆効果のMMRを損なうことによってプライム編集効率及び結果純度を改善するモデルを強く支持する。

【０６８８】
MLH1dnが小さな挿入及び欠失のプライム編集も改善し得たかどうかを決定するために、次に、1及び3bpの挿入及び欠失が、HEK293T細胞においてPE4及びPE5と共にインストールされた。3つの遺伝子座における12個のpegRNAにわたって、PE4は、インデル頻度の増加を伴わずにPE2よりも2.2倍だけ平均編集効率を増加させ、一方、PE5は、PE3よりも1.2倍だけ編集効率を増加させ、編集:インデル純度を2.9倍だけ増加させることが観察された(図44C及び図51I)。より大きな配列変化に対するMLH1dnの影響を評価するために、HEK3及びFANCF遺伝子座での1、3、6、10、15及び20bpの挿入及び欠失を一緒にプログラムする組み合わせた33個のpegRNAを用いてPE2及びPE4が試験された。MLH1dnからのプライム編集効率の向上は、挿入及び欠失の長さが増加するにつれて徐々に低下し(図44D及び図51H)、その結果、15bp及び20bpの挿入及び欠失は、PE2よりも平均で1.1倍しか効率的にPE4によって編集されなかった。これらの観察結果は、MMRがIDL≦13-ntの長さを修復するという以前の報告と一致する(Acharya et al.,1996;Genschel et al.,1998;Umar et al.,1994)。これらの結果は、PE4及びPE5戦略が小さな(＜15bp)標的化挿入及び欠失を増強し得ることを一緒に実証している。

【０６８９】
更なるサイレント変異をインストールすると、MMRを回避することによってプライム編集効率を増加し得る
他のクラスのプライム編集がMMRをバイパスし得たかどうかも調査された。点突然変異、短い挿入及び短い欠失に加えて、プライム編集はまた、複数の隣接又は連続する塩基置換をインストールし得る(Anzalone et al.,2019)。MutSα及びMutSβヘテロ二量体はそれぞれ、特異的なヘテロ二本鎖DNA構造(Gupta et al.,2012;Warren et al.,2007)を認識し、隣接するミスマッチのDNAバブルがこれらのMMR成分からの認識を弱め得たことを示唆している。この可能性を評価するために、PE2及びPE4が、HEK293T細胞における5つのゲノム遺伝子座で1～5個の連続した塩基置換を生成する35の異なる編集で試験された。2つの隣接する塩基を変異させる7回の編集にわたって、PE4は、

PE2よりも2.3倍高い編集効率をもたらし、同じ標的ヌクレオチドでの単一塩基置換の2.4倍の増強に匹敵した(図44E、図52A)。対照的に、より長い3～5塩基連続置換の編集頻度は、PE2と比較してPE4で1.2～1.5倍しか改善されなかった。これらのより大きな編集に対するMMRの影響の減少は、1～2bpの連続した置換(14回の編集で4.8%)と比較して、3～5bpの連続した置換(21回の編集で13%)のより高い平均PE2編集効率に反映された(図44F、図52A)。MLH1dn(PE4)を用いてMMRを阻害すると、これらの3～5bp及び1～2bpの連続置換の平均編集頻度がそれぞれ16%及び10%に上昇し、これらの編集タイプの差が小さくなった。

【0690】

意図された編集の近くに更なるサイレント変異をインストールすると、MLH1阻害がなくても、得られたヘテロ二本鎖の修復を弱めることによって、プライム編集効率を同様に増加し得た(図51G)。PE2が、コード変異のみをプログラムするpegRNA、又はコード編集に近い(最も少ないのは5bp未満離れた)追加のサイレント変異をプログラムするpegRNAのいずれかを用いて、6つの遺伝子標的で試験された。6つの部位のうちの4つにおいて、更なるサイレント変異を作製することにより、所望のコード化変化の効率が、各部位における最良のpegRNAについて平均して1.8倍増加した(図44H及び図52B)。MLH1dn(PE4)を用いてMMRを阻害すると、最良のサイレントpegRNAでは、コード変異のみを作製するpegRNA(1.7倍)よりも少ない程度(平均で1.2倍)で編集効率を改善し、これらの追加のサイレント変異がMMRを回避することによって編集を増強することを示唆している。この機構と一致して、サイレントpegRNAが編集を改善しない2つの部位において、試験したサイレント変異は、編集効率に対するMMR阻害の効果を実質的に弱めないことが観察された(図52B)。まとめると、これらの知見は、MMRが3つ以上の連続したミスマッチ塩基を含有するヘテロ二重鎖をあまり効率的に修復しないことを裏付けており、驚くべきことに、所望の編集の近くに更なるサイレント変異又は良性変異を戦略的にインストールすることにより、MMR活性を操作しないPE2又はPE3ベースの系を使用した場合であっても、プライム編集中間体のMMR反転を回避することによってプライム編集効率を増加し得ることを明らかにしている。

【0691】

PE4及びPE5は、完全に活性なMMRを有する細胞型においてプライム編集を強く改善する

HEK293T細胞は、MLH1プロモータの高メチル化のために部分的にMMR欠損であり(Trojan et al.,2002)、これは、上記の知見に照らして、他の哺乳動物細胞型と比較してHEK293T細胞において観察されるより高いプライム編集効率を説明してもよい(Anzalone et al.,2019)。MLH1dnがまた、完全に活性なMMRを有する細胞においてプライム編集をより大きく改善するかどうかを評価するために、7つの遺伝子座を一緒に標的とする30個のpegRNAを使用して、HEK293T細胞及びMMR能力のあるHeLa細胞においてプライム編集が比較された。HeLa細胞におけるより高いMMR活性と一致して(Holmes et al.,1990;Thomas et al.,1991)、相補鎖ニッキング(PE3対PE2)は、HEK293T細胞におけるよりもHeLa細胞におけるプライム編集効率におけるはるかに大きい改善(平均で22倍)をもたらした(3.5倍;図44I～図44J及び図52C)。同様に、PE4は、最小インデル頻度(HeLa細胞で平均0.67%)を維持しながら、同じ30回の編集にわたって、部分的MMR欠損HEK293T細胞(2.0倍)よりもMMR機能正常HeLa細胞(6.7倍)で、PE2よりも平均編集効率をはるかに大きく高めた。同様に、PE5は、HeLa細胞ではPE3よりも平均編集効率を1.9倍改善したが、HEK293T細胞では1.1倍しか改善しなかった。MLH1dnはまた、編集:インデル比をHeLa細胞で平均2.8倍及びHEK293T細胞で3.2倍増加させた(図44I)。

【0692】

PE4及びPE5も、MMR機能正常K562及びU2OS細胞株において評価された(Matheson and Hall,2003;Peng et al.,2014)。K562細胞の6つの部位及びU2OS細胞の4つの部位にわたって、PE4及びPE5は、平均プライム編集効率をそれぞれPE2及びPE3

よりも6.0倍及び1.7倍上昇させ(図44I～図44J)、この場合も、MMR障害HEK293T細胞で観察されたよりもはるかに大きな利益を提供した。これらの細胞におけるPE5はまた、PE3よりも2.6倍だけ編集:インデル純度を改善した。興味深いことに、PE4は、HEK293T細胞においてDNMT1でのG・CからC・G編集頻度をPE2よりも1.4倍増加させただけであったが(図51A)、HeLa、K562及びU2OS細胞ではより大きな改善が観察され(平均2.7倍;図44J)、PE4及びPE5は、MMR活性をより効果的に回避する編集のクラスであっても、MMR能力の高い細胞型においてプライム編集を増強し得ることを示唆した。まとめると、HEK293T細胞、HeLa細胞、K562細胞及びU2OS細胞における7つの内因性部位にわたる70回の編集間のこの比較は、MLH1dnがプライム編集効率を実質的に改善するが、特にMMR欠損ではない細胞型においては改善することを示している。

【０６９３】

プライム編集結果の純度に対するMLH1dnの効果

MLH1dnが内因性ゲノム標的における意図しないプライム編集結果をどのように減少させるかを次に詳細に特徴付けた。プライム編集をもたらす工程をインデル副産物をもたらす工程から切り離すために、プライム編集因子が、標的遺伝子座に対して完全な相補性を有する3'DNAフラップを鋳型とし、標的遺伝子座において配列変化をもたらさない非編集pegRNA(図45A)で試験された。HEK293T細胞における4つの部位にわたって、これらの非編集性のpegRNAは、PE3による平均4.4%インデル及びPE5による4.3%インデルを生じた(図45B～図45C、図53A)。対照的に、これらの部位で単一ヌクレオチド変異をプログラムする4つのpegRNAは、平均してPE3を含む8.5%インデル及びPE5を含む4.8%インデルを生成した。これらのデータは、MLH1dnによるMMR阻害がヘテロ二本鎖の非存在下でインデル頻度を変化させないことを示す。MLH1dnは、PE2-dRT、不活性化逆転写酵素を含有するPE2、又はSpCas9 H840Aニッカーゼ(nCas9;図53A)と同時トランスフェクトしたpegRNA及びニッキングsgRNAからのインデルの頻度を変化させないことも観察され、このことは、MMRが、逆転写された3'フラップを欠く二重にニックが入った中間体の修復に影響を及ぼさないことを示唆している。これらの結果はともに、プライム編集ヘテロ二重鎖中間体のMMR結合が、PE5で緩和され得るインデル生成物を刺激することを強く示唆している。

【０６９４】

次に、MMR活性がプライム編集インデル副産物のサイズを拡大するという証拠が、HEK293T細胞における7つの内因性遺伝子座で調べられた。PE3及びPE5からの意図しない標的配列欠失の分布が、一塩基置換をコードする84個のpegRNAと比較された。Repair-seqスクリーニングからの知見(図41I)と一致して、PE5系におけるMLH1dnは、pegRNA-及びsgRNA-でプログラムされたニックの外側の欠失を、これらのニック間の欠失よりも大幅に減少させた(図45D～図45E、図53B)。比較すると、MLH1dnは、ミスマッチを作り出さない非編集pegRNAからのプライム編集欠失結果の分布に影響を及ぼさなかった(図53C)。まとめると、この分析は、MutLαによるプログラムされていない切開及びその後の標的遺伝子座での切除が、プライム編集中間体のMMR中により大きなインデル副産物を生成するモデルを支持する。

【０６９５】

最後に、MLH1dnが、Repair-seqスクリーニングで以前に同定された2つの意図しない結果カテゴリーである、pegRNA足場配列の取込み及び意図しないフラップ再結合にどのように影響するかが調査された(図41C～図41D)。上記のHEK293T細胞で試験した84個のpegRNAにわたって、PE5は、PE3と比較してこれらの組み合わせ結果の平均頻度を1.6倍減少させた(平均1.8%から1.0%、図45F、図53D)。PE2及びPE3＋50スクリーニングからのデータ(図41E～図41F)と一致して、これらの結果は、相補鎖ニックの非存在下ではるかに稀であり(PE2では0.27%、PE4では0.28%の頻度;図53D)、これらが典型的には二重にニックが入った中間体を介して形成することを示唆した。したがって、PE5は広範に、PE3と比較して、意図しない欠失のサイズを狭め、pegRNA足場配列の取込み及び意図しないフラップの再結合の頻度を減少させる。

【０６９６】
オフターゲットゲノムDNA変化に対するMLH1dnの効果
次に、MMR成分操作がオフターゲット編集に影響を及ぼし得るかどうかが評価された。PE2及びPE4が、HEK3、EMX1、FANCF及びHEK 4遺伝子座を標的とする8つのpegRNAを用いてHEK293T細胞において試験された。得られたゲノム変化が、各標的遺伝子座についてCIRCLE-seqによって同定された上位4つのCas9オフターゲット部位で測定された(Tsai et al.,2017)。オフターゲットプライム編集の平均頻度はML1dnの有無にかかわらず非常に低いままであったが(PE2による0.094%、PE4による0.12%)、オンターゲット編集の平均効率はPE2の9.7%からPE4の20%に増加した。(図45G、図53E)。これらのデータは、プライム編集の高いDNA特異性に注目する以前の報告と一致しており(Anzalone et al.,2019;Jin et al.,2021;Kim et al.,2020)、MLH1dnがオフターゲットプライム編集を実質的に増加させないことを示唆している。
【０６９７】
次に、MLH1dnによるMMRの一過性阻害が、プライム編集活性とは無関係にゲノム変異を誘導し得たかどうかが求められた。ヒトでは、MMR欠乏症は結腸直腸がんの危険因子であり、ゲノム内の反復マイクロサテライト配列の長さを変化させる突然変異として最も頻繁に現れる(Fishel et al.,1993;Leach et al.,1993;Parsons et al.,1993)。マイクロサテライト複製からのエラーはほぼ排他的にMMRによって修復されるので(Strand et al.,1993;Tran et al.,1997)、マイクロサテライト不安定性はMMR活性の尺度として臨床的に使用される(Bacher et al.,2004;Umar et al.,2004)。
【０６９８】
マイクロサテライト不安定性は、MMR阻害に反応性であることが以前に示され、MMR欠損症の臨床バイオマーカーとして使用された17のモノヌクレオチド域のハイスループットシーケンシングによって評価された(Hempelmann et al.,2015)。これらのマイクロサテライト遺伝子座は、HAP1細胞、HeLa細胞及びMMR欠損HCT116細胞において分析された。HCT116細胞は、平均してHAP1又はHeLa細胞(18.4-nt;図45H、図53F)よりも実質的に短いマイクロサテライト長(13.9-nt)を示した。このアッセイが同じ細胞型におけるより短い持続期間のMMR欠損も検出し得るかどうかを評価するために、マイクロサテライト不安定性が、MSH2のノックアウト後2ヶ月間(約60回の細胞分裂)にわたって成長させられる野生型HAP1細胞及びモノクローナルHAP1細胞において比較された。これらのMMRノックアウト細胞は、マイクロサテライト長の0.24-ntの平均減少を示し(図45H、図53F)、最近のMMR障害でさえもマイクロサテライト長の侵食の蓄積によって検出され得ることを実証した。
【０６９９】
PE4及びPE5系で使用される一過性MLH1dn発現の効果を評価するために、次に、PE2又はPE4をコードするプラスミドによるトランスフェクションの3日後に、MMR機能正常HeLa細胞においてマイクロサテライト不安定性が測定された。MLH1dnは、オンターゲット遺伝子座でプライム編集効率を1.3%(PE2)から7.6%(PE4)に改善したが(図51G)、平均マイクロサテライト長は、PE4処理細胞と比較して、PE2処理細胞では区別できなかった(＜0.01ntの差;図45H、図53F)。これらのデータは、一過性MLH1dn発現が、MMR欠損症の臨床診断に使用される17個のマイクロサテライトで検出可能な不安定性を刺激することなくプライム編集を増強し得ることを示している。マイクロサテライト反復は平均して残りのゲノムよりも最大10^5倍MMR阻害を受けやすいので(Strand et al.,1993;Tran et al.,1997)、これらの知見は、以下に記載されるMLH1dn mRNA共送達を包含する一過性MLH1dn発現を使用するPE4及びPE5編集システムが、実質的なオフターゲット突然変異負荷なしにオンターゲット編集を増強し得ることを示唆している。
【０７００】
最適化されたアーキテクチャ及び操作されたpegRNAとの相乗を有するPEmaxシステム
プライム編集を更に改善するために、RTコドン使用頻度、SpCas9ドメイン内の突然

変異、nCas9とRTとの間のペプチドリンカーの長さ及び組成、並びにNLS配列の位置、組成及び数を変えることによって、PE2タンパク質が最適化された(図56A～図56B)。試験された21のこのようなバリアントの中で、編集効率の最大の向上が、ヒトコドン最適化RT、二部分SV40 NLSを含有する34aaリンカー(Wu et al.,2009)、更なるC末端c-Myc NLS(Dang and Lee,1988)、及びCas9ヌクレアーゼ活性を改善することが以前に示されたSpCas9におけるR221K N394K突然変異(Spencer and Zhang,2017)を使用するプライム編集因子アーキテクチャから観察された(図46A、図56A)。この最適化されたプライム編集因子アーキテクチャはPEmaxと命名された(本明細書に開示される配列番号99;図54Aの概略図も参照)。HeLa細胞において試験された7つの標的部位において、この最適化されたプライム編集因子アーキテクチャ(以下、PEmaxと呼ぶ)は、更なるNLS配列を包含するPE2＊(Liu et al.,2021)及び高移動度ペプチドを含有するCMP-PE-V1(Park et al.,2021)を包含する他の改良されたプライム編集因子バリアントよりも優れている(図56B～図56D)。高移動度ペプチドのPEmaxへの挿入(CMP-PEmax)は、プライム編集を更に改善しなかった(図56C～図56D)。

【０７０１】

異なる遺伝子座を標的とする7つの置換編集にわたって、PE2系を用いたPEmaxアーキテクチャ(PE2max)を使用すると、意図した編集の平均頻度が、元のPE2アーキテクチャよりもHeLa細胞で2.3倍及びHEK293T細胞で1.2倍増加した(図52B)。同様に、PEmaxアーキテクチャを使用したPE3(PE3max)は、平均編集効率をPE3よりもHeLa細胞で2.8倍及びHEK293T細胞で1.2倍増加させた(図53B及び図56C)。PE3maxはまた、PEmaxアーキテクチャ内のCas9 R221K及びN394K変異からのニッカーゼ活性の増強を反映してもよい、両方の細胞型において平均編集:インデル純度を1.2倍わずかに減少させた(Spencer and Zhang,2017)。

【０７０２】

また、PE4max(PEmaxアーキテクチャを使用したPE4)は、PE4よりも平均編集頻度をHeLa細胞で1.9倍、HEK293T細胞で1.1倍向上させることが観察された(図56E)。最後に、PE5max(PEmaxアーキテクチャを使用するPE5)も同様に、平均編集効率をPE5よりもHeLa細胞で2.2倍及びHEK293T細胞で1.2倍増加させた。

【０７０３】

プライム編集のための別個の改善において、プライム編集効力を増大させる付加的な3'RNA構造モチーフを含有する操作されたpegRNA(epegRNA)が最近開発された(Nelson et al.,2021)(図46C)。最適化されたPE4max及びPE5max系がepegRNAと相乗作用し得るかどうかを評価するために、PE4max及びPE5maxが、HeLa及びHEK293T細胞においてepegRNAと組み合わせて試験された。異なる遺伝子座を標的とする7つの置換編集にわたって、epegRNAは、正常なpegRNAよりもPE4max編集効率をHeLa細胞で平均2.5倍及びHEK293T細胞で1.5倍改善した(図46B)。同様に、epegRNAは、編集:インデル純度に影響を及ぼすことなく、正常なpegRNAよりもPE5max編集をHeLa細胞では1.4倍及びHEK293T細胞では1.1倍増強した。

【０７０４】

上述のプライム編集システム(MLH1dn、PEmax、及びepegRNA)に対する全ての強化を組み合わせることは、プライム編集性能を劇的に改善した。epegRNAによるPE4maxは、正常なpegRNAを有するPE2と比較して、MMR機能正常HeLa細胞では平均72倍、MMR欠損HEK293T細胞では3.5倍編集効率を高めた(図46B)。epegRNAを用いたPE5maxはまた、HeLa細胞では平均12倍、HEK293T細胞では1.6倍、pegRNAを用いたPE3よりも編集効率を改善し、結果純度は、HeLa細胞では平均4.6倍、HEK293T細胞では3.3倍増加した。まとめると、これらの結果は、PE4/PE5、PEmax及びepegRNAアプローチを組み合わせることにより、プライム編集効率及び結果純度を大きく高め得ることを実証している。

【０７０５】

PE4及びPE5による疾患関連遺伝子座及び細胞型のプライム編集

これらの改善された編集システムの適用性を確立するために、PE4max及びPE5maxが適用されて、野生型HeLa及びHEK293T細胞における治療的に関連する遺伝子座を編集した。第1に、サイレントなG・CからA・Tトランスバージョンが HBBの6番目のコドンで行われ、これは鎌状赤血球症患者において突然変異されている(Ingram,1956)。第2に、G127V対立遺伝子(G・CからT・Aトランスバージョン)が、プリオン病に対する耐性を付与するPRNPにインストールされた(Asante et al.,2015;Mead et al.,2009)。第3に、重度の神経発達状態であるCDKL5欠損症の原因変異を含有することが知られているCDKL5部位にサイレントC・GからT・A変異が導入された(Olson et al.,2019)。第4に、ヒト細胞におけるHIV感染を阻害するCXCR4 P191A対立遺伝子(G・CからC・G編集)がインストールされた(Liu et al.,2018)。第5に、養子T細胞移入療法のための直交性IL-2受容体応答性を可能にするIL2RB H134D Y135F(非隣接T・AからA・T及びG・CからC・G編集)バリアントが生成された(Sockolosky et al.,2018)。最後に、HBG1及びHBG2胎児ヘモグロビン遺伝子プロモータ内のBCL11Aリプレッサー結合部位が、GATA1転写活性化因子モチーフ(隣接していないG・CからA・T及びC・GからA・T編集)に記録され、これは原則として、異常ヘモグロビン症の治療のために胎児ヘモグロビン発現を誘導し得た(Amato et al.,2014)。配列が以下の表4に示される。

【0706】

【表３８－１】

オリゴヌクレオチド	配列	配列番号
サイレント編集 epegRNAによるCDKL5 c.1412delA修正	mG*mA*mG*rGrGrArCrUrCrCrUrArGrArGrGrArCrUrGrGrUrUrUrUrArGrArGrCrUr ArGrArArArUrArGrCrArArArGrUrUrArArArArArUrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGrUrUrAr UrCrArArCrUrUrGrArArArArArGrUrGrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGrGrUrGrCrArUrArAr UrUrGrArCrArCrArArUrUrCrCrCrCrArArUrCrCrUrCrUrArGrGrArGrUrCrArArArArAr ArCrArCrGrUrCrArGrGrGrUrCrArGrGrArGrCrCrCrCrCrCrCrCrCrUrGrCrArCrCrCrAr GrGrArArArArCrCrCrUrCrArArArGrUrCrGrGrGrGrGrGrCrArA*mC*mC*mC	237
CDKL5 +86ニック sgRNA	mG*mC*mA*rGrArArCrCrGrCrCrArCrUrCrArUrUrCrArGrUrUrUrUrArGrArGrCrUr ArGrArArArUrArGrCrArArGrUrUrArArArArArUrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGrUrUrAr UrCrArArCrUrUrGrArArArArArGrUrGrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGrGrUrGrCrUmU*m U*mU	238
CDKL5 -3ニック sgRNA(PE3b/PE5bのため)	mA*mC*mA*rCrArArUrUrCrCrCrCrArArUrCrCrUrCrUrGrUrUrUrUrArGrArGrCrUr ArGrArArArUrArGrCrArArGrUrUrArArArArArUrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGrUrUrAr UrCrArArCrUrUrGrArArArArArGrUrGrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGrGrUrGrCrUmU*m U*mU	239
PRNP G127V インストールpegRNA	mG*mC*mA*rGrUrGrGrUrGrGrGrGrGrGrCrCrUrUrGrGrGrUrUrUrUrArGrArGrCrUr ArGrArArArUrArGrCrArArGrUrUrArArArArArUrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGrUrUrAr UrCrArArCrUrUrGrArArArArArGrUrGrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGrGrUrGrCrArUrGr UrArGrArCrGrCrCrArArGrGrCrCrCrCrCrC*mA*mC*mC	240
PRNP +72ニック sgRNA	mG*mC*mA*rUrGrUrUrUrUrCrArCrGrArUrArGrUrArArGrUrUrUrUrArGrArGrCrUr ArGrArArArUrArGrCrArArGrUrUrArArArArArUrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGrUrUrAr UrCrArArCrUrUrGrArArArArArGrUrGrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGrGmUrGrCrUmU* mU*mU	241
FANCF +5 GからT pegRNA	mG*mG*mA*rArUrCrCrCrUrUrCrUrGrCrArGrCrArCrCrGrUrUrUrUrArGrArGrCrUr ArGrArArArUrArGrCrArArGrUrUrArArArArArUrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGrUrUrAr UrCrArArCrUrUrGrArArArArArGrUrGrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGrGrUrGrCrGrGrAr ArArArGrCrGrArUrCrArArGrGrUrGrCrUrGrCrArGrArArG*mG*mG*mA	242
FANCF +48ニック sgRNA	mG*mG*mG*rGrUrCrCrCrArGrGrUrGrCrUrGrArCrGrUrGrUrUrUrUrArGrArGrCrUr ArGrArArArUrArGrCrArArGrUrUrArArArArArUrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGrUrUrAr UrCrArArCrUrUrGrArArArArArGrUrGrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGrGrUrGrCrUmU*m U*mU	243
RNF2 +1 T挿入 pegRNA	mG*mU*mC*rArUrCrUrUrUrArGrUrCrArUrUrArCrCrUrGrGrUrUrUrUrArGrArGrCrUr ArGrArArArUrArGrCrArArGrUrUrArArArArArUrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGrUrUrAr UrCrArArCrUrUrGrArArArArArGrUrGrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGrGrUrGrCrArArCr GrArArCrArCrCrUrCrArGrArGrUrArArUrGrArCrUrArArG*mA*mU*mG	244
RNF2 +41ニック sgRNA	mU*mC*mA*rArCrCrArUrUrArArArGrCrArArArArCrArUrGrUrUrUrUrArGrArGrCrUr ArGrArArArUrArGrCrArArGrUrUrArArArArArUrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGrUrUrAr UrCrArArCrUrUrGrArArArArArGrUrGrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGrGrUrGrCrUmU*m U*mU	245
CXCR4 P191A インストールpegRNA	mC*mA*mA*rCrCrArCrCrCrArCrArArGrUrCrArUrUrGrGrUrUrUrUrArGrArGrCrUr ArGrArArArUrArGrCrArArGrUrUrArArArArArUrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGrUrUrAr UrCrArArCrUrUrGrArArArArArGrUrGrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGrGrUrGrCrUrGrAr CrCrGrCrUrUrCrUrArCrGrCrCrArArUrGrArCrUrUrGrUrGrGrGrU*mG*mG*mU	246

【表３８－２】

CXCR4 +43ニック sgRNA	mC*mA*mU*rCrUrUrUrGrCrCrArArCrGrUrCrArGrUrGrGrUrUrUrUrArGrArGrCrUr ArGrArArArUrArGrCrArArGrUrUrArArArArArUrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGrUrUrAr UrCrArArCrUrUrGrArArArArArGrUrGrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGrGrUrGrCrUmU*m U*mU	247
IL2RB H134D Y135F インストールpegRNA	mC*mC*mA*rGrGrUrGrUrCrUrUrUrCrArArArGrUrArGrGrUrUrUrUrArGrArGrCrUr ArGrArArArUrArGrCrArArGrUrUrArArArArArUrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGrUrUrAr UrCrArArCrUrUrGrArArArArArGrUrGrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGrGrUrGrCrUrCrCr CrArArGrCrCrUrCrCrGrArCrUrUrCrUrUrUrGrArArArGrA*mC*mA*mC	248
IL2RB +55ニック sgRNA	mC*mU*mC*rCrCrUrCrCrArArGrUrUrGrUrCrCrArCrGrGrUrUrUrUrArGrArGrCrUr ArGrArArArUrArGrCrArArGrUrUrArArArArArUrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGrUrUrAr UrCrArArCrUrUrGrArArArArArGrUrGrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGrGrUrGrCrUmU*m U*mU	249

【０７０７】

これらの6つの疾患関連編集にわたって、PE4maxは、平均プライム編集効率をPE2よ

りもHeLa細胞で29倍及びHEK293T細胞で2.1倍増加させることが観察された(図46D)。注意すべきことに、PE4max編集効率(HeLa細胞では0.19%インデルで8.6%編集、HEK293T細胞では0.26%インデルで20%編集)は、PE3(HeLa細胞では1.5%インデルで4.5%編集、HEK293T細胞では5.4%インデルで24%編集)のものと同様又はそれを超えたが、インデルははるかに少なかった。更に、PE5maxは、疾患に関連する対立遺伝子変換をPE3よりもHeLa細胞で平均6.1倍及びHEK293T細胞で1.5倍改善し、編集:インデル純度をHeLa細胞で6.4倍及びHEK293T細胞で3.5倍向上させた(図46D)。まとめると、これらの結果は、PE4max及びPE5maxが、一般的に使用される細胞株においてヒト疾患に関連する遺伝子標的でPE2及びPE3と比較して実質的に高いプライム編集性能を支持することを実証している。

【0708】

次に、PE4及びPE5編集システムが、遺伝性疾患の細胞モデル及び初代ヒト細胞において評価された。第1に、この対立遺伝子についてヘテロ接合性の患者に由来するヒト人工多能性幹細胞(iPSC)における病原性CDKL5 c.1412delA変異が修正された(Chen et al.,2021)。これらのiPSCのPE3構成要素(in vitro転写されたPE2 mRNA及び合成pegRNA並びにニッキングsgRNA)とのエレクトロポレーションにより、編集可能な病原性対立遺伝子の17%の修正及び20%の総インデル産物が得られた(図46E、図56F)。PE5編集のためのMLH1dn mRNAによるこれらの構成要素の同時エレクトロポレーションは、修正効率を34%に上昇させ、インデルの頻度を6.1%に低下させた。インデルを更に最小化するために、PE4及びPE5b戦略も使用された。相補鎖ニッキングなしでは、MLH1dnは対立遺伝子修正を4.0%(PE2)から10%(PE4)に改善し、インデルはほとんどなかった(<0.34%)ことが観察された(図46E、図56F)。同様に、PE3bは4.8%インデルで変異対立遺伝子の13%の編集をもたらしたが、PE5bは3.8%インデルで編集を27%に上昇させた。試験したPE4、PE5及びPE5b系にわたって、MLH1dnは、患者由来iPSCにおいて効率が2.2倍及び転帰純度が3.6倍の病原性CDKL5 c.1412delA変異の修正を増強する。

【0709】

第2に、初代T細胞が、PE2 mRNA、MLH1dn mRNA、並びに合成pegRNA及びニッキングsgRNAで健康なヒトドナーから電気穿孔されて、保護的PRNP G127V変異、FANCFでのG・CからT・Aトランスバージョン、又はRNF2でのTの1bp挿入を導入した。これらの3つの部位において、PE5は、12%インデルで平均41%の編集効率を達成し、PE3での22%の編集効率及び26%インデルから実質的に改善したことが見出された(図46F、図56G)。PE4及びPE5がまた適用されて、HIV感染を防ぐ保護的CXCR4 P191A対立遺伝子(Liu et al.,2018)、及び直交するIL-2 T細胞刺激を可能にするIL2RB H134D Y135Fバリアント(Sockolosky et al.,2018)をインストールした。これらの編集のために、PE4は、PE2よりも対立遺伝子変換の頻度を平均3.6倍増加させ、インデル副産物はほとんどなかった(図46F、図56G)。更に、PE5は、PE3による17%インデルを伴う44%の編集と比較して、11%インデルを伴う平均52%の編集をもたらし、編集:インデル比の2.0倍の改善をもたらした。まとめると、ヒトiPSC及び初代T細胞における6つの部位にわたるこれらの結果は、PE4及びPE5を、遺伝子疾患の研究及び潜在的な処置に関連する細胞型において実質的により大きな編集効率及び結果純度を可能にする増強されたプライム編集システムとして確立する。

【0710】

考察

プールされたCRISPRiスクリーニングを使用して、MMR活性が置換プライム編集の効率及び結果純度を強く抑制することが発見された。CRISPRiスクリーニングからの結果及び洞察並びにヌクレオチド置換による編集の抑制におけるMMRの役割に基づいて、PE4及びPE5系が開発された。特に、PE4及びPE5系は、MLH1dnを共発現させて、MMRを一過性に阻害し、プライム編集効力を増強し、実質的なオフターゲットゲノム変化を誘導することなくインデルを減少させる。プライム編集因子タンパク質の最適化により、P

E4及びPE5系並びにepegRNA(Nelson et al.,2021-参照により本明細書に組み込まれる)と相乗作用してプライム編集性能を更に高め得るPEmaxアーキテクチャが得られた。合わせて、これらの知見によって支持されるプライム編集のDNA修復のためのモデル、プライム編集のボトルネックを回避するために開発されたPE4及びPE5戦略、並びに本明細書に記載される改善されたPEmaxプライム編集因子アーキテクチャは、ゲノムの精密操作のためのプライム編集の有用性を実質的に前進させる。

【０７１１】

この研究は、プライム編集が、対応するプライム編集中間体がＭＭＲを回避する能力に起因してより高い効率で、3つ以上の連続塩基のＧ・ＣからＣ・Ｇトランスバージョン及び置換を包含する特定のタイプの編集をインストールし得ることを明らかにした。編集タイプに加えて、他の特性もまた、標的部位の配列コンテキスト等のＭＭＲに対するプライム編集の感度に影響を及ぼし得た。編集された遺伝子座の状態はまた、ＭＭＲが、複製中に初期複製ユークロマチン(Supek and Lehner,2015)並びにラギング鎖DNA(Lujan et al.,2014)をより効率的に修復するので、重要であってもよい。

【０７１２】

プライム編集因子とのＭＬＨ1dnの同時送達が編集効率及び精度を高めることが実証されているが、ＭＭＲによって修復されるプライム編集中間体の種類への洞察と相まってプライム編集結果を決定する際のＭＭＲの役割に関する本明細書に提示される研究は、ＭＬＨ1dnの発現がなくても、ＭＭＲを回避するプライム編集実験を設計することを研究者らに可能にする。例えば、本明細書中に提示されるデータは、更なる近傍のサイレント変異を戦略的にインストールすることにより、PE2系又はPE3系であっても、プライム編集中間体のＭＭＲ逆転を回避することによってプライム編集結果を向上させ得ることを示す。ＭＭＲ阻害のための他のモダリティもまた、プライム編集のために有益であることが判明してもよい。ＭＭＲを選択的に標的とする小分子は報告されていないが、化学的阻害剤は、ＭＬＨ1dn送達によって制限される用途に有用であり、ＭＭＲ阻害の時間的制御を可能にし得た。長期間にわたってプライム編集因子発現を維持してもよいウイルス送達等の使用のために、ＲＮＡ干渉は一過性ＭＭＲノックダウンのための別の戦略を提供する。

【０７１３】

PE4及びPE5系は、患者由来iPSC及び初代T細胞を包含する試験した7つの哺乳動物細胞型においてプライム編集を強力に増強する。PE4は、ＭＭＲ機能正常細胞型においてPE2よりも平均7.7倍編集効率を高め、相補鎖ニッキングからDSBを生成することなくかなりのレベルの遺伝子編集を独自に可能にする。PEmaxアーキテクチャ及びepegRNAと組み合わせたこの改善は、少しのインデル副産物を維持しながら、PE3の編集頻度を超え得る。したがって、epegRNAを有するPE4maxは、インデル形成を許容し得ないか、又はニッキングsgRNAの送達によって制限される遺伝子編集用途に特に有用であろう。対照的に、PE5は、ほとんどの細胞標的を包含する活性ＭＭＲを有する細胞において、PE3よりも編集効率を平均2.0倍上昇させ、編集結果純度を約3倍上昇させる。

【０７１４】

<u>実験モデル及び被験体の詳細</u>

不死化細胞株の培養条件

ＨＥＫ293T細胞、HeLa dCas9-BFP-KRAB細胞、HeLa細胞、ＨＣＴ116細胞及びＮ2A細胞が、10％ウシ胎児血清(FBS)(Thermo Fisher Scientific)を添加したダルベッコ修飾イーグル培地(ＤＭＥＭ)＋GlutaMAX(Thermo Fisher Scientific)中で培養された。HeLa dCas9-BFP-KRAB細胞が、10％FBS、100U mL-1ペニシリン及び100μg mL-1ストレプトマイシン(Thermo Fisher Scientific)を補充したＤＭＥＭ＋GlutaMAX中で培養された。K562 dCas9-BFP-KRAB及びK562細胞が、10％FBS及び1％ペニシリン-ストレプトマイシン-グルタミン100×(Thermo Fisher Scientific)を補充したRoswell Park Memorial Institute(RPMI)1640培地(Thermo Fisher Scientific)中で培養された。全てのHAP1細胞型が、10％FBSを補充したIscoveの修飾ダルベッコ培地(IMDM)及びGlutaMAX(Thermo Fisher Scientific)中で培養された。U2O

S細胞が、10%FBS、100 U mL^{-1}ペニシリン及び100μg mL^{-1}ストレプトマイシン(Thermo Fisher Scientific)を補充したMcCoyの5A培地(Gibco)中で培養された。HeLa dCas9-BFP-KRAB及びK562 dCas9-BFP-KRAB細胞株が、ショートタンデムリピートマーカー試験によって検証された。全ての細胞型が2～3日毎に継代され、80%未満の細胞密集度が維持され、5%CO_2で37℃で培養され、マイコプラズマについて陰性と試験された。

【0715】

初代ヒトT細胞の単離

末梢血単核細胞(PBMC)が、Lymphoprep密度勾配培地(STEMCELL Technologies)及びSepMateチューブ(STEMCELL Technologies)を使用する密度遠心分離によって健康なドナー(Memorial Blood Centers in St.Paul,Minnesota)のバフィーコートから単離された。T細胞が、EasySep Human T Cell Isolation Kit(STEMCELL Technologies)を使用してPBMCから単離された。

【0716】

ヒト患者由来人工多能性幹細胞の培養条件

全てのiPSC培養作業は、施設内ガイドラインに従って、施設承認(IRB#:P00016119)の下で、Human Neuron Core at Boston Children's Hospitalのスタッフによって実施された。クローンiPS細胞株MAN 0855-01#A(Coriell Institute#OR00007)が、X染色体上のヘテロ接合性CDKL5 c.1412delA p.D471fs変異を有する女性CDKL 5欠損症患者から増殖された(Chen et al.,2021)。MAN0855-01#Aは、cDNAのサンガーシーケンシングによって変異体CDKL5転写物を発現することが以前に検証された。DMEM/F12(Thermo Fisher Scientific)で1:50に希釈され、製造業者のプロトコルに従ってコーティングしたGeltrex(Thermo Fisher Scientific)上のStemFlex培地(Thermo Fisher Scientific)で、MAN0855-01#A iPS細胞株が培養された。定期的な維持のために、iPS細胞コロニーが、Gentle Cell Dissociation Reagent(STEMCELL Technologies)を用いて80%の集密度で5～7日毎にクランプ継代された。

【0717】

<u>方法の詳細</u>

一般的な方法及び分子クローニング

プライム編集因子及び他のタンパク質の哺乳動物発現のためのレンチウイルス移入プラスミド及びプラスミドが、ウラシル切除(USER)アセンブリを使用してクローニングされた(Cavaleiro et al.,2015)。簡潔には、ウラシル耐性Phusion U Green Multiplex PCR Master Mix(Thermo Fisher Scientific)を使用して、デオキシウラシル含有プライマー(Integrated DNA Technologies)でDNA断片が増幅された。溶融温度42～60℃の接合部を使用して製造業者のプロトコルに従ってUSER酵素(New England BioLabs)及びDpnI(New England BioLabs)で、デオキシウラシルが組み込まれたDNA断片がアセンブルされ、続いて細胞に形質転換された。全てのプライム編集因子構築物が、CMVプロモータからの構成的発現下でpCMV-PE2ベクター骨格(Anzalone et al.,2019)(Addgene#132775)にクローニングされた。全てのプライム編集因子構築物はまた、MMLV RT内に以下の変異:D200N、T306K、W313F、T330P、及びL603Wを含有していた。全てのDNA修復タンパク質及びRFP発現構築物が、EF1αプロモータからの構成的発現下でベクターにクローニングされた。ヒトMSH2、MSH6、PMS2及びMLH1配列が、プラスミドpFB1_hMSH2(Addgene#129423)、pFB1_hMSH6(Addgene#129424)、pFB1_PMS2(Addgene#129425)、及びpFB1_MLH1(Addgene#129426)からサブクローニングされた(Geng et al.,2011)。ヒトCDKN1A配列がプラスミドFlag p21 WT(Addgene#16240)からサブクローニングされた(Zhou et al.,2001)。ヒト細胞及びマウス細胞発現のためのコドン最適化MLH1配列が、GenSmart Codon Optimization(Genscript)を用いて設計され、gBlock遺伝子断片(Integrated DNA Technologies)として注文された。

【０７１８】
pegRNA又はsgRNAの哺乳動物発現のためのプラスミドが、以前に記載されたように(Anzalone et al.,2019)、Golden Gateアセンブリ(Engler et al.,2008)を使用してクローニングされた。簡潔には、製造者のプロトコルに従ってBsaI-HFv2(New England BioLabs)で、ヒトU6プロモータ発現のためのガイドRNAベクター骨格が一晩消化され、QIAquick Gel Extraction Kit(QIAGEN)を使用して1％アガロースゲルでの電気泳動によって、線状化生成物が精製された。スペーサ配列、ガイドRNA足場及び3'伸長のためのオリゴヌクレオチド(Integrated DNA Technologies)がアニーリングされ、製造業者のプロトコルに従ってT4 DNAリガーゼ(New England BioLabs)を用いて線状化U6足場DNAとアセンブルされ、細胞に形質転換された。ガイドRNA足場オリゴヌクレオチドが5'リン酸化修飾と共に購入された。pegRNA及びepegRNAをコードするいくつかのプラスミドは、Twist Bioscienceによって合成された。この研究で使用したpegRNA及びニッキングsgRNAのリストが表7に提供される。

【０７１９】
特に明記しない限り、集合したプラスミドはOne Shot Mach1細胞(Thermo Fisher Scientific)に形質転換され、50μg ml^{-1}カルベニシリン(Gold Biotechnology)を含むルリア-ベルターニ(LB)又は2×YT寒天上で増殖された。プラスミド配列がサンガーシーケンシング(Quintara Biosciences)によって完全に検証され、検証されたプラスミドを含有する細菌が、100μg ml^{-1}カルベニシリン(Gold Biotechnology)を含む2×YT培地で増殖された。QIAGEN Plasmid Plus Midi Kit又はQIAGEN Plasmid Plus Maxi Kitを使用して、エンドトキシン除去及び緩衝液P1中の2倍の推奨量のRNaseAとともに、プラスミドDNAが単離された。エンドトキシンを除去したPureYield Plasmid Miniprep System(Promega Corporation)を用いて、一部のpegRNA及びsgRNAプラスミドDNAが単離された。PureYield Plasmid Miniprep Systemを使用して精製したプラスミドDNAは、HEK293T及びHeLa細胞トランスフェクションにのみ使用された。全てのプラスミドがヌクレアーゼフリー水(QIAGEN)に溶出し、NanoDrop One UV-Vis分光光度計(Thermo Fisher Scientific)を使用して定量された。

【０７２０】
細胞株を作製するためのレンチウイルス生産
安定な細胞株を作製するためにレンチウイルスをパッケージングするために、10％FBSを補充したDMEM中の6ウェルプレート(Corning)に7.5×10^{5}細胞/ウェルでHEK293T細胞が播種された。播種の16時間後に60％コンフルエンシーで、細胞は製造業者のプロトコルに従って12μLのリポフェクタミン2000(Thermo Fisher Scientific)及び1.33μgのレンチウイルス移入プラスミド、0.67μgのpMD2.G(Addgene＃12259)、及び1μgのpsPAX2(Addgene＃12260)でトランスフェクトされた。トランスフェクションの6時間後、10％FBSを補充したDMEMと、培地が交換された。トランスフェクションの48時間後、ウイルス上清が3000 gで15分間遠心分離されて細胞片を除去し、0.45μmのPVDFフィルター(Corning)で濾過され、-80℃で保存された。

【０７２１】
組み込まれたHBBコーディング領域を有するHEK293Tラインの設計及び構築
EF1αプロモータ(pEF1α)からの発現下でヒトHBBコード領域(CDS)及びPuroR-T2A-BFPマーカーを含有するように、レンチウイルス移入プラスミドが設計及びクローニングされた。このカセットを担持するレンチウイルスが、上記のようにHEK293T細胞から産生された。HBB CDSを安定に組み込むために、10％FBS及び10μg mL^{-1}ポリブレン(Sigma-Aldrich)を補充したDMEMを含む6ウェルプレート(Corning)中で、6×10^{5}個のHEK293T細胞がレンチウイルスに感染された。CytoFLEX S Flow Cytometer(Beckman Coulter)を使用してBFP蛍光が毎日監視されて、0.1のMOI及び単一コピー組み込みを確実にした。2日間の感染後、HEK293T細胞が2μg μL^{-1}ピューロマイシン(Thermo Fisher Scientific)中で3日間選択され、BFP蛍光を測定することによって安定な形質導入が確認された。得られた細胞株が使用されて、SaPE2との組み込

みHBB部位でのプライム編集のためにpegRNAを最適化した。編集を測定するために、組み込まれたHBB CDS遺伝子座の214bpアンプリコンがPCR増幅された。これらのプライマーを用いたゲノムHBB遺伝子座の増幅は、異なるサイズの1064bpアンプリコンを生じる。

【0722】

CRISPRi sgRNA及びプライム編集標的を有するHeLa株の設計及び構築

ユニバーサルプライム編集部位を含有し、CRISPRi標的化のための対照S.pyogenes sgRNAを発現するように、プライム編集Repair-seqスクリーニングのためのレンチウイルス移入プラスミド骨格(pPC1000)が設計及びクローニングされた。プライム編集部位は、Saccharomyces cerevisiaeゲノムに由来する2つの相補鎖Sa-sgRNAプロトスペーサに隣接する、Sa-pegRNAに対するHBB標的プロトスペーサからなっていた。SaPE2-sgRNA複合体が、SaPE2-pegRNAによって形成されたニックの50bp上流及び50bp下流にニックを入れるように、これらのプロトスペーサが配置された。sgRNA及び編集部位が同じ453bpアンプリコン中でPCRによって増幅され得るように、マウスU6プロモータからの発現下でEGFP標的化対照化S.pyogenes sgRNAの配列に隣接して、この234bp編集部位が配置された。pPC1000はまた、pEF1α-PuroR-T2A-BFP選択マーカーを含有していた。

【0723】

pPC1000カセットをコードするレンチウイルスは、上記のようにHEK293T細胞から産生された。安定した組み込みのために、10%FBS及び10μg mL^{-1}ポリブレン(Sigma-Aldrich)を補充したDMEMを含む6ウェルプレート(Corning)において、2.5×10^5個のHeLa dCas9-BFP-KRAB細胞が、pPC1000レンチウイルスに感染された。CytoFLEX S Flow Cytometer(Beckman Coulter)によりBFP蛍光が監視されて、0.1のMOI及び単一コピー組み込みを確実にした。2日間の感染後、細胞が、2μg μL^{-1}ピューロマイシン(Thermo Fisher Scientific)中で3日間選択され、BFP蛍光を測定することによって安定した形質導入が確認された。組み込まれたpPC1000配列を有する得られたHeLa dCas9-BFP-KRAB細胞株が使用されて、Repair-seqスクリーニングのためのプライム編集条件、Sa-pegRNA及びSa-sgRNAがパイロット試験された。

【0724】

HEK293T、HeLa、HCT116及びN2A細胞のトランスフェクション

特に明記しない限り、10%FBSを補充したDMEM＋GlutaMAX中、96ウェルプレート(Corning)に$1.6\sim1.8\times10^4$細胞/ウェルでHEK293T細胞が播種された。播種後16～24時間の間に、製造業者のプロトコルに従って、細胞は、60～80%の集密度で、0.5μLのリポフェクタミン2000(Thermo Fisher Scientific)及び200ngのプライム編集因子プラスミド、66ngのpegRNAプラスミド、22ngのsgRNAプラスミド(必要な場合)、並びにRFP又はMMRタンパク質発現のための100ng(必要な場合)でトランスフェクトされた。

【0725】

アレイ実験のために、10%FBSを補充したDMEM＋GlutaMAX中8×10^3細胞/ウェルで96ウェルプレート(Corning)にHeLa dCas9-BFP-KRAB及びHeLa細胞が播種された。播種後16～24時間の間に、細胞は製造業者のプロトコルに従って、60～80%の集密度で、0.3μLのTransIT-HeLa試薬(Mirus Bio)、並びにP2A-BlastR選択マーカーを有する56.25ngのプライム編集因子プラスミド、18.75ngのpegRNAプラスミド、6.25sgRNAプラスミド(必要な場合)、及び28.1ngのヒトコドン最適化MLH1dnプラスミド(必要な場合)でトランスフェクトされた。トランスフェクションの24時間後、10ng μL^{-1}ブラストサイジン(Thermo Fisher Scientific)が各ウェルに添加されて、プライム編集因子を発現する細胞を選択した。

【0726】

10%FBSを補充したDMEM＋GlutaMAX中1.6×10^4細胞/ウェルで96ウェルプレート(Corning)にHCT116細胞が播種された。播種後16～20時間の間に、製造業者のプ

ロトコルに従って、0.5μLのリポフェクタミン3000＋0.8μLのP3000試薬(Thermo Fisher Scientific)、並びにP2A-BlastR選択マーカーを有する200ngのプライム編集因子プラスミド、66ngのpegRNAプラスミド、22ngのsgRNAプラスミド(必要な場合)、及び100ngのMLH1dnプラスミド(必要な場合)を、60～80%のコンフルエンシーで細胞がトランスフェクされた。トランスフェクションの翌日、培地は、10%FBS及び10ng μL^{-1}ブラストサイジン(Thermo Fisher Scientific)を補充した新鮮なDMEM＋GlutaMAXと交換されて、プライム編集因子を発現する細胞を選択した。

【0727】

N2A細胞は、10%FBSを補充したDMEM＋GlutaMAX中1.6×10^4細胞/ウェルで96ウェルプレート(Corning)に播種された。播種後16～20時間の間に、製造業者のプロトコルに従って、60～80%の集密度で、0.5μLのLipofectamine 2000(Thermo Fisher Scientific)及び175ngのプライム編集因子プラスミド、50ngのpegRNAプラスミド、20ngのsgRNAプラスミド(必要な場合)、並びに必要な場合にヒトコドン最適化hMLH1dn又はマウスコドン最適化mMLH1dnをコードする87.5ngのプラスミドで細胞がトランスフェクトされた。ゲノムDNAはトランスフェクションの72時間後に抽出された。

【0728】

HAP1、K562、及びU2OS細胞のエレクトロポレーション

4×10^5細胞(プログラムDZ-113)、300ngのPE2-P2A-BSD、100ngのpegRNAプラスミド及び33ngのsgRNAプラスミド(必要な場合)を用いて、SE Cell Line 4 D-Nucleofector X Kit S(Lonza)を製造者のプロトコルに従って使用して、HAP1細胞がヌクレオフェクトされた。ヌクレオフェクション後、細胞は、10%FBSを補充したIMDM＋GlutaMAXを含む48ウェルプレート(Corning)で培養された。ヌクレオフェクションの翌日、培地は、10%FBS及び10ng μL^{-1}ブラストサイジン(Thermo Fisher Scientific)を補充した新鮮なIMDM＋GlutaMAXと交換されて、プライム編集因子を発現する細胞を選択した。

【0729】

SF Cell Line 4D-Nucleofector X Kit S(Lonza)を製造者のプロトコルに従って使用して、5×10^5細胞(プログラムFF-120)、800ngのプライム編集因子プラスミド、200ngのpegRNAプラスミド、83ngのsgRNAプラスミド(必要な場合)及び400ngのMLH1dnプラスミド(必要な場合)で、K562細胞がヌクレオフェクトされた。ヌクレオフェクション後、細胞は、10%FBS及び292μg mL^{-1} L-グルタミン(Thermo Fisher Scientific)を補充したRPMI 1640培地を含む6ウェルプレート(Corning)で培養された。

【0730】

2×10^5細胞(プログラムDN-100)、1600ngのPE2又はPE2-P2A-MLH1dnプラスミド、400ngのpegRNAプラスミド、及び166ngのsgRNAプラスミド(必要な場合)を用いて、SE Cell Line 4 D-Nucleofector X Kit S(Lonza)を製造者のプロトコルに従って使用してU2OS細胞がヌクレオフェクトされた。ヌクレオフェクション後、10%FBSを補充したMcCoyの5A培地を含む12ウェル又は24ウェルプレート(Corning)で細胞が培養された。

【0731】

ゲノムDNA抽出

特に明記しない限り、HEK293T細胞、HeLa dCas9-BFP-KRAB細胞、HeLa細胞、HCT116細胞、N2A細胞、HAP1細胞、K562細胞及びU2OS細胞が、トランスフェクション又はヌクレオフェクション後72時間培養された後、ゲノムDNAが単離された。細胞は、PBS(Thermo Fisher Scientific)で1回洗浄され、gDNA溶解緩衝液(10mM Tris-HCl、pH8.0;0.05%SDS;800単位 μL^{-1}プロテイナーゼK(New England BioLabs))を用いて37℃で1.5～2時間溶解され、続いて80℃で30分間酵素不活性化された。

【0732】

ゲノムDNA試料のハイスループットアンプリコンシーケンシング

遺伝子編集を評価するために、2ラウンドのPCRによってゲノムDNA試料から遺伝子座が増幅され、ディープシークエンシングされた。簡潔には、最初のPCR工程(PCR1)は、Illuminaのフォワードアダプター及びリバースアダプターを含有するプライマー(Integrated DNA Technologies)を使用して、目的のゲノム配列を増幅した。各20μLのPCR1反応は、CFX96 Touch Real-Time PCR Detection System(Bio-Rad Laboratories)上で、500 nMの各プライマー、0.8～1.0μLのゲノムDNA、1×SYBR Green(Thermo Fisher Scientific)、及び10μLのQ5 High-Fidelity 2×Master Mix(New England BioLabs)を用いて、以下の熱サイクリング条件:98℃で2分間、29～31サイクルの［98℃で10秒、61℃で20秒、72℃で30秒］、続いて72℃で2分間行われた。過剰増幅を避けるために、SYBR Green蛍光でPCR1反応が監視された。PCR1反応に使用されるプライマーのリストが表8に提供される。

【０７３３】

【表３９－１】

プライマーの説明	プライマー配列(5'-3')	配列番号
レンチウイルスHBB CDS部位-PCR1フォーワード	ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCGATCTAAATTGGACAGCAAGAAAGCGAGCTTAG	250
レンチウイルスHBB CDS部位-PCR1リバース	TGGAGTTCAGACGTGTGCTCTTCCGATCTCTTTGCCACACTGAGTGAGCTG	251
レンチウイルスpPC1000編集部位-PCR1フォーワード	ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCGATCTNNNNGCCTTTAGTGATGGCCTGGCTCACCTG	252
レンチウイルスpPC1000編集部位-PCR1リバース	TGGAGTTCAGACGTGTGCTCTTCCGATCTTAGGCGGCCGCTGCACGTAG	253
レンチウイルスpPC1000 CRISPRi sgRNA及び編集部位(Repair-seqスクリーニングのため)-PCR1フォーワード	ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCGATCTATCCCTTGGAGAACCACCTTGTTG	254
レンチウイルスpPC1000 CRISPRi sgRNA及び編集部位(Repair-seqスクリーニングのため)-PCR1リバース	TGGAGTTCAGACGTGTGCTCTTCCGATCTCAACCAACGCTATCGGCATGG	255
HEK3遺伝子座- PCR1フォーワード	ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCGATCTNNNNCAGGGAAACGCCCATGCAATTAG	256
HEK3遺伝子座- PCR1リバース	TGGAGTTCAGACGTGTGCTCTTCCGATCTCTCTGTTGAGCTCGACCCTGAA	257
EMX1遺伝子座- PCR1フォーワード	ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCGATCTNNNNCAGCTCAGCCTGAGTGTTGA	258
EMX1遺伝子座- PCR1リバース	TGGAGTTCAGACGTGTGCTCTTCCGATCTCTCGTGGGTTTGTGGTTGC	259
RNF2遺伝子座- PCR1フォーワード	ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCGATCTNNNNTTAGCCAACATACAGAAGTCAGG	260
RNF2遺伝子座- PCR1リバース	TGGAGTTCAGACGTGTGCTCTTCCGATCTAGACCATAGCACTTCCCTTCC	261

【表３９－２】

プライマーの説明	プライマー配列(5'-3')	配列番号
FANCF遺伝子座- PCR1フォーワード	ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCGATCTNNNNCGATGGATGTGGCGCAGGTAG	262
FANCF遺伝子座- PCR1リバース	TGGAGTTCAGACGTGTGCTCTTCCGATCTAGACGCTGGGAGATTGACATGC	263
RUNX1遺伝子座- PCR1フォーワード	ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCGATCTNNNNTCACAAACAAGACAGGGAACTG	264
RUNX1遺伝子座- PCR1リバース	TGGAGTTCAGACGTGTGCTCTTCCGATCTAGATGTAGGGCTAGAGGGGTG	265
DNMT1遺伝子座- PCR1フォーワード	ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCGATCTNNNNCACAACAGCTTCATGTCAGCC	266
DNMT1遺伝子座- PCR1リバース	TGGAGTTCAGACGTGTGCTCTTCCGATCTACGTTAATGTTTCCTGATGGTCC	267
VEGFA遺伝子座- PCR1フォーワード	ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCGATCTNNNNACTTGGTGCCAAATTCTTCTCC	268
VEGFA遺伝子座- PCR1リバース	TGGAGTTCAGACGTGTGCTCTTCCGATCTAAAGAGGGAATGGGCTTTGGA	269
HEK4遺伝子座- PCR1フォーワード	ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCGATCTNNNNGAACCCAGGTAGCCAGAGAC	270
HEK4遺伝子座- PCR1リバース	TGGAGTTCAGACGTGTGCTCTTCCGATCTTCCTTTCAACCCGAACGGAG	271
HBB遺伝子座- PCR1フォーワード	ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCGATCTNNNNGCCTTTAGTGATGGCCTGGCTCACCTG	252
HBB遺伝子座- PCR1リバース	TGGAGTTCAGACGTGTGCTCTTCCGATCTGTCTTCTCTGTCTCCACATGCC	272
PRNP遺伝子座- PCR1フォーワード	ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCGATCTNNNNGTCAGTGGAACAAGCCGAGT	273
PRNP遺伝子座- PCR1リバース	TGGAGTTCAGACGTGTGCTCTTCCGATCTACTTGGTTGGGGTAACGGTG	274
CDKL5遺伝子座- PCR1フォーワード	ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCGATCTNNNNCTTCAGAAGGCCCAGGGACAAAG	275
CDKL5遺伝子座- PCR1リバース	TGGAGTTCAGACGTGTGCTCTTCCGATCTCTGGTACTGGGCTCCGCAATTT	276
CXCR4遺伝子座- PCR1フォーワード	ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCGATCTNNNNTCTTGAGGGCCTTGCGCTTC	277
CXCR4遺伝子座- PCR1リバース	TGGAGTTCAGACGTGTGCTCTTCCGATCTCCTTCATCAGTCTGGACCGCTA	278
IL2RB遺伝子座- PCR1フォーワード	ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCGATCTNNNNGGACCAGGACAGGAAGGAGGAA	279
IL2RB遺伝子座- PCR1リバース	TGGAGTTCAGACGTGTGCTCTTCCGATCTGTGGCAGGTACAAAGTGGGAGG	280
HBG1/2遺伝子座- PCR1フォーワード	ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCGATCTNNNNTCTTCATCCCTAGCCAGCCGC	281
HBG1/2遺伝子座- PCR1リバース	TGGAGTTCAGACGTGTGCTCTTCCGATCTAACGGCTGACAAAAGAAGTCCTGG	282
マウスDnmt1遺伝子座- PCR1フォーワード	ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCGATCTNNNNCCTTCGGGCATAGCATGG	283
マウスDnmt1遺伝子座- PCR1リバース	TGGAGTTCAGACGTGTGCTCTTCCGATCTCCTCGGCATCGGTCC	284
マウスChd2遺伝子座- PCR1フォーワード	ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCGATCTNNNNAGTCAGTGCCTCACCTCTCACAC	285

【表３９－３】

プライマーの説明	プライマー配列(5'-3')	配列番号
マウスChd2遺伝子座- PCR1リバース	TGGAGTTCAGACGTGTGCTCTTCCGATCTCTTGCAGAT CGAGGAGACTGGCA	286
マウスCol12a1遺伝子座- PCR1フォーワード	ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCGATCTNNNNT GAAGTCATGTGCGGTCTGGTCA	287
マウスCol12a1遺伝子座- PCR1リバース	TGGAGTTCAGACGTGTGCTCTTCCGATCTAGCTCACAG CCTCATGAAGGGA	288
マウスCtnnb1遺伝子座- PCR1フォーワード	ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCGATCTNNNNA CCAGCTACTTGCTCTTGCGTG	289
マウスCtnnb1遺伝子座- PCR1リバース	TGGAGTTCAGACGTGTGCTCTTCCGATCTCGTAGATGG CTTCTTCAGGTAGCA	290
HEK3 OT1遺伝子座- PCR1フォーワード	ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCGATCTNNNNT CCCCTGTTGACCTGGAGAA	291
HEK3 OT1遺伝子座- PCR1リバース	TGGAGTTCAGACGTGTGCTCTTCCGATCTCACTGTACT TGCCCTGACCA	292
HEK3 OT2遺伝子座- PCR1フォーワード	ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCGATCTNNNNT TGGTGTTGACAGGGAGCAA	293
HEK3 OT2遺伝子座- PCR1リバース	TGGAGTTCAGACGTGTGCTCTTCCGATCTCTGAGATGT GGGCAGAAGGG	294
HEK3 OT3遺伝子座- PCR1フォーワード	ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCGATCTNNNNT GAGAGGGAACAGAAGGGCT	295
HEK3 OT3遺伝子座- PCR1リバース	TGGAGTTCAGACGTGTGCTCTTCCGATCTGTCCAAAG GCCCAAGAACCT	296
HEK3 OT4遺伝子座- PCR1フォーワード	ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCGATCTNNNNT CCTAGCACTTTGGAAGGTCG	297
HEK3 OT4遺伝子座- PCR1リバース	TGGAGTTCAGACGTGTGCTCTTCCGATCTGCTCATCTT AATCTGCTCAGCC	298
FANCF OT1遺伝子座- PCR1フォーワード	ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCGATCTNNNNG CGGGCAGTGGCGTCTTAGTCG	299
FANCF OT1遺伝子座- PCR1リバース	TGGAGTTCAGACGTGTGCTCTTCCGATCTCCCTGGGTT TGGTTGGCTGCTC	300
FANCF OT2遺伝子座- PCR1フォーワード	ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCGATCTNNNNC TCCTTGCCGCCCAGCCGGTC	301
FANCF OT2遺伝子座- PCR1リバース	TGGAGTTCAGACGTGTGCTCTTCCGATCTCACTGGGG AAGAGGCGAGGACAC	302
FANCF OT3遺伝子座- PCR1フォーワード	ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCGATCTNNNNC CAGTGTTTCCCATCCCCCAACAC	303
FANCF OT3遺伝子座- PCR1リバース	TGGAGTTCAGACGTGTGCTCTTCCGATCTGAATGGATC CCCCCCTAGAGCTC	304
FANCF OT4遺伝子座- PCR1フォーワード	ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCGATCTNNNNC AGGCCCACAGGTCCTTCTGGA	305
FANCF OT4遺伝子座- PCR1リバース	TGGAGTTCAGACGTGTGCTCTTCCGATCTCCACACGG AAGGCTGACCACG	306
EMX1 OT1遺伝子座- PCR1フォーワード	ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCGATCTNNNNG TGGGGAGATTTGCATCTGTGGAGG	307
EMX1 OT1遺伝子座- PCR1リバース	TGGAGTTCAGACGTGTGCTCTTCCGATCTGCTTTTATA CCATCTTGGGGTTACAG	308
EMX1 OT2遺伝子座- PCR1フォーワード	ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCGATCTNNNNC AATGTGCTTCAACCCATCACGGC	309
EMX1 OT2遺伝子座- PCR1リバース	TGGAGTTCAGACGTGTGCTCTTCCGATCTCCATGAATT TGTGATGGATGCAGTCTG	310

【表３９－４】

プライマーの説明	プライマー配列(5'-3')	配列番号
EMX1 OT3遺伝子座- PCR1フォーワード	ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCGATCTNNNNGAGAAGGAGGTGCAGGAGCTAGAC	311
EMX1 OT3遺伝子座- PCR1リバース	TGGAGTTCAGACGTGTGCTCTTCCGATCTCATCCCGACCTTCATCCCTCCTGG	312
EMX1 OT4遺伝子座- PCR1フォーワード	ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCGATCTNNNNACAGGTGAATAACCGGTCGCCA	313
EMX1 OT4遺伝子座- PCR1リバース	TGGAGTTCAGACGTGTGCTCTTCCGATCTTTTATCAAACAAGGTGCAGATACAGCAA	314
HEK4 OT1遺伝子座- PCR1フォーワード	ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCGATCTNNNNGGCATGGCTTCTGAGACTCA	315
HEK4 OT1遺伝子座- PCR1リバース	TGGAGTTCAGACGTGTGCTCTTCCGATCTGTCTCCCTTGCACTCCCTGTCTTT	316
HEK4 OT2遺伝子座- PCR1フォーワード	ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCGATCTNNNNTTTGGCAATGGAGGCATTGG	317
HEK4 OT2遺伝子座- PCR1リバース	TGGAGTTCAGACGTGTGCTCTTCCGATCTGAAGAGGCTGCCCATGAGAG	318
HEK4 OT3遺伝子座- PCR1フォーワード	ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCGATCTNNNNGGTCTGAGGCTCGAATCCTG	319
HEK4 OT3遺伝子座- PCR1リバース	TGGAGTTCAGACGTGTGCTCTTCCGATCTCTGTGGCCTCCATATCCCTG	320
HEK4 OT4遺伝子座- PCR1フォーワード	ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCGATCTNNNNTTTCCACCAGAACTCAGCCC	321
HEK4 OT4遺伝子座- PCR1リバース	TGGAGTTCAGACGTGTGCTCTTCCGATCTCCTCGGTTCCTCCACAACAC	322
Bat-25マイクロサテライト-PCR1フォーワード	ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCGATCTGGAGGATGACGAGTTGGCCCTAGAC	323
Bat-25マイクロサテライト-PCR1リバース	TGGAGTTCAGACGTGTGCTCTTCCGATCTCCAAAGAGACAGCAGTTGGAACATGA	324
Bat-26マイクロサテライト-PCR1フォーワード	ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCGATCTAGTGGAGTGGAGGAGGGGAGAGAAA	325
Bat-26マイクロサテライト-PCR1リバース	TGGAGTTCAGACGTGTGCTCTTCCGATCTTTGCAGTTTCATCACTGTCTGCGGT	326
MONO-27マイクロサテライト-PCR1フォーワード	ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCGATCTCTACTGTCCTACTGTGCCTGGCTCC	327
MONO-27マイクロサテライト-PCR1リバース	TGGAGTTCAGACGTGTGCTCTTCCGATCTCAGCCTGGGCAAGATAATGAGACCC	328
NR-21マイクロサテライト-PCR1フォーワード	ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCGATCTCTGGTGCACAGAGCAGAACCATCCT	329
NR-21マイクロサテライト-PCR1リバース	TGGAGTTCAGACGTGTGCTCTTCCGATCTGCAACCTCAAAAGCTGCCTCCCTTT	330
NR-24マイクロサテライト-PCR1フォーワード	ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCGATCTCTGTAGTCCCAGCTATTCGGGAGGC	331
NR-24マイクロサテライト-PCR1リバース	TGGAGTTCAGACGTGTGCTCTTCCGATCTAAATGACCCCTTCCTGCCCATCACT	332
HSPH1-T17マイクロサテライト-PCR1フォーワード	ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCGATCTTGGAAAAGGAACTGCATCTGTGACGG	333
HSPH1-T17マイクロサテライト-PCR1リバース	TGGAGTTCAGACGTGTGCTCTTCCGATCTTTTTCCTAATCCCCTGTGAAACCTGT	334
EWSR1マイクロサテライト-PCR1フォーワード	ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCGATCTAACAATGTTCATGGTTGTGATGT	335

【表３９－５】

プライマーの説明	プライマー配列(5'-3')	配列番号
EWSR1マイクロサテライト-PCR1リバース	TGGAGTTCAGACGTGTGCTCTTCCGATCTCTGGATCTCCCCTTGAACCTTTGGA	336
MSI-01マイクロサテライト-PCR1フォーワード	ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCGATCTTTGATGTCCTGCGTCTAGGGTCTGC	337
MSI-01マイクロサテライト-PCR1リバース	TGGAGTTCAGACGTGTGCTCTTCCGATCTGACTGGAGCCTTGGACAGGTTGAGA	338
MSI-03マイクロサテライト-PCR1フォーワード	ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCGATCTGCCACTGCTATTTGAAAGAGTTGCTC	339
MSI-03マイクロサテライト-PCR1リバース	TGGAGTTCAGACGTGTGCTCTTCCGATCTCACACCTGGCTAAATGCTCGGATT	340
MSI-04マイクロサテライト-PCR1フォーワード	ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCGATCTTCCAAGATTCCTTCCCTGGCCACTC	341
MSI-04マイクロサテライト-PCR1リバース	TGGAGTTCAGACGTGTGCTCTTCCGATCTACTGTCTGTAGTCCTGGCTTCGTGG	342
MSI-06マイクロサテライト-PCR1フォーワード	ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCGATCTAGCAGCAAACTGAACAGGTCACCAAC	343
MSI-06マイクロサテライト-PCR1リバース	TGGAGTTCAGACGTGTGCTCTTCCGATCTGCTACACTGTGGCATCAGCACATATC	344
MSI-07マイクロサテライト-PCR1フォーワード	ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCGATCTGCTGAAAGCAACCTAAGCTGTGGTGA	345
MSI-07マイクロサテライト-PCR1リバース	TGGAGTTCAGACGTGTGCTCTTCCGATCTTGCTATAAGAGCTGAGCAGACGACA	346
MSI-08マイクロサテライト-PCR1フォーワード	ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCGATCTCCAGCCCCCATGTACACTGTAGTCG	347
MSI-08マイクロサテライト-PCR1リバース	TGGAGTTCAGACGTGTGCTCTTCCGATCTCCCACCCCAAGGCCAAAATCAGTAA	348
MSI-09マイクロサテライト-PCR1フォーワード	ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCGATCTGTCTCGGCTACTTGGGAGGCTTAGG	349
MSI-09マイクロサテライト-PCR1リバース	TGGAGTTCAGACGTGTGCTCTTCCGATCTCCGACTAAAGAGGTCATTCACTTGT	350
MSI-11マイクロサテライト-PCR1フォーワード	ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCGATCTAGCATGTTTGCAGCCTTCTTCTGGA	351
MSI-11マイクロサテライト-PCR1リバース	TGGAGTTCAGACGTGTGCTCTTCCGATCTAGAACTTCTCTCACAATGTAGCCCCT	352
MSI-12マイクロサテライト-PCR1フォーワード	ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCGATCTGCTGAGGCTAAACACTATCATGCCA	353
MSI-12マイクロサテライト-PCR1リバース	TGGAGTTCAGACGTGTGCTCTTCCGATCTCAGAGGTTGCAGTGAGCCGAGATTG	354
MSI-13マイクロサテライト-PCR1フォーワード	ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCGATCTACATCTTCAGGTCAGGAAAACAGCTCG	355
MSI-13マイクロサテライト-PCR1リバース	TGGAGTTCAGACGTGTGCTCTTCCGATCTTAATGACTTGGGCTTTGGAAGCAGC	356
MSH2-RT-qPCRフォーワード	CTTCGTGCCGCTTCTTTCAGGG	357
MSH2-RT-qPCRリバース	GCAGATTCTTTGCTCCTGCCG	358
MSH6-RT-qPCRフォーワード	CGCTGAGTGATGCCAACAAGG	359
MSH6-RT-qPCRリバース	AGCCCTCCGTTGAGGTTCTTC	360
MLH1-RT-qPCRフォーワード	AAGACAATGGCACCGGGATCA	361
MLH1-RT-qPCRリバース	AAGCCTCACCTCGAAAGCCAT	362
PMS2-RT-qPCRフォーワード	CTGGGCAGGTGGTACTGAGTC	363
PMS2-RT-qPCRリバース	TAGTGGCACCAGCATCCAGAC	364
ACTB-RT-qPCRフォーワード	GAGGCACTCTTCCAGCCTT	365

【表３９－６】

プライマーの説明	プライマー配列(5'-3')	配列番号
ACTB-RT-qPCRリバース	AAGGTAGTTTCGTGGATGCC	366

【０７３４】

その後のPCR工程(PCR2)は、PCR1 DNA断片の両端に固有のi7及びi5 Illuminaバーコードの組み合わせを付加して、試料の逆多重化を可能にした。各12.5μLのPCR2反応を、500nMの各バーコードプライマー、0.5μLのPCR1産物、及び6.25μLのPhusi

on U Green Multiplex PCR Master Mix(Thermo Fisher Scientific)を用いて、以下の熱サイクリング条件で行った:98℃で2分間、9サイクルの［98℃で15秒、61℃で20秒、72℃で30秒］、続いて72℃で2分間。PCR2産物が、共通アンプリコンによってプールされ、1%アガロースゲル上での電気泳動によって分離され、QIAquick Gel Extraction Kit(QIAGEN)を使用して精製され、ヌクレアーゼフリー水に溶出された。DNAアンプリコンライブラリーが、Qubit 3.0 Fluorometer(Thermo Fisher Scientific)を用いて定量され、次いで、MiSeq Reagent Kit v2又はMiSeq Reagent Micro Kit v2(Illumina)を用いて、280回～300回のシングルリードサイクルで配列決定された。この研究で生成されたFASTQ配列決定ファイルのリストが表7に提供される。

【０７３５】

アンプリコン配列決定データの定量

図42A～図54Bからの全ての配列されたプライム編集実験が以下のように分析された。配列決定リードは、MiSeq Reporter(Illumina)を使用して逆多重化された。アンプリコン配列は、パラメータ「-q30」及び「-discard_indel_reads TRUE」を使用して標準モードでCRISPResso2(Clement et al.,2019)により参照配列にアラインメントされた。各アンプリコンについて、CRISPResso2定量ウィンドウは、pegRNA-及びsgRNA-指向性Cas9切断部位の間の全配列、並びに両方の切断部位を超えて更に≧10-ntを包含するように配置された。各アンプリコンについて、ニッキングsgRNAが使用されるかどうかにかかわらず、PE2、PE3、PE4、及びPE5条件に対して同じ定量ウィンドウが使用された。全てのプライム編集効率は、(インデルを含有しない意図された編集を有するリードの数)/(アンプリコンに整列するリードの数)のパーセンテージを表す。単一塩基置換プライム編集頻度は、(参照アラインメントされた破棄されないリードにおける意図された塩基置換の頻度)×(参照アラインメントされた破棄されないリードの数)/(参照アラインメントされたリードの数)として定量された。他の全てのプライム編集(挿入、欠失、連続置換、編集の組み合わせ)については、CRISPResso2をHDRモードで、上記の全ての同じパラメータで実行され、意図した編集結果を予想される対立遺伝子(-e)として使用した。これらの編集の頻度を、(HDR整列リードの数)/(参照整列リードの数)として定量された。全てのインデル頻度を、(インデル含有リードの数)/(参照アラインメントされたリードの数)として定量された。

【０７３６】

CRISPRiライブラリーのクローニング及びレンチウイルス産生

CRISPRi sgRNAのオリゴヌクレオチドライブラリー、oBA697は、遺伝子当たり3つのsgRNAで477個のDNA修復遺伝子を標的とする60個の非標的化対照sgRNA及び1,513個のsgRNAを含有するように設計された(Hussmann et al.,2021)。sgRNAライブラリー中の標的遺伝子及び配列のリストは表5に提供される。oBA697オリゴヌクレオチドライブラリーは、Phusion High-Fidelity DNA Polymerase(New England BioLabs)を使用してPCRによって増幅され、NucleoSpin Gel及びPCR Clean-upキット(Macherey-Nagel)で精製された。増幅されたCRISPRiライブラリーインサート及び事前に検証されたプライム編集部位を含有するpPC1000レンチウイルススクリーンベクターはBstXI及びBlpI制限エンドヌクレアーゼ(Thermo Fisher Scientific)で消化され、T4リガーゼ(New England BioLabs)で連結され、次いで、Stellar細胞(Takara Bio)に形質転換された。プールしたプラスミドライブラリーはMegaX DH10Bエレクトロコンピテント細胞(Thermo Fisher Scientific)で増幅された。プールされたライブラリー配列は、MiSeq Reagent Kit v2(Illumina)での配列決定によって更に検証された。

【０７３７】

pPC1000ライブラリーを有するレンチウイルスを産生するために、HEK293T細胞は、10%FBSを補充したDMEMを含む15cmディッシュに播種された。播種の1日後、HIV-1 gag/pol、rev、tat及びVSV-Gエンベロープタンパク質の発現のために、15μg

のpPC1000プラスミドライブラリー及び5μgのパッケージングプラスミドを含む60μLのTransIT-LT1試薬(Mirus Bio)を使用して細胞がトランスフェクトされた。トランスフェクションの24時間後、40μLのViralBoost試薬(ALSTEM)が各15cmディッシュに添加された。トランスフェクションの48時間後、ウイルス上清が回収され、0.45μm PVDFフィルター(Corning)で濾過され、-80℃で保存された。

【０７３８】

HeLa細胞におけるRepair-seqスクリーニング

PE2、PE3＋50、PE3-50 Repair-seqスクリーニングが、組み込まれたdCas9-BFP-KRAB(Addgene＃46911)を有するHeLa細胞において生物学的複製で行われた(Gilbert et al.,2013)。CRISPRiライブラリーを含有するレンチウイルスが、上記のようにHEK293T細胞から産生された。10%FBS、100U mL^{-1}ペニシリン、100μg mL^{-1}ストレプトマイシン(Thermo Fisher Scientific)及び8μg mL^{-1}ポリブレン(Sigma-Aldrich)を補充したDMEM中0.1 MOIでレンチウイルスライブラリーで、dCas9-KRABを発現するHeLa CRISPRi細胞が形質導入された。感染の2日後、HeLa CRISPRi細胞が1μg mL^{-1}ピューロマイシン(Thermo Fisher Scientific)で処理されて、ライブラリーメンバーが組み込まれたHeLa CRISPRi細胞を選択した。感染の3日後、更に2μg mL^{-1}ピューロマイシンが細胞に添加された。レンチウイルス形質導入及び選択工程を通して、細胞がBD LSRIIフローサイトメーターでBFP蛍光について分析されて、0.1のMOIを確保し、選択を完了した。3日間の選択後、培地は10%FBSを補充したDMEMに交換され、HeLa CRISPRi細胞は、製造業者のプロトコルに従って140μLのTransIT-HeLa試薬(Mirus Bio)を使用して、30μgのSaPE2-P2A-BSDプラスミド、事前に検証された編集部位に＋6 G・CからC・Gへの編集をインストールするための10μgのSa-pegRNAプラスミド、及び＋50又は-50の相補鎖ニッキングのための3.3μgのSa-sgRNAプラスミド(必要な場合)で、150mm培養皿(Corning)において50%のコンフルエンシーでトランスフェクトされた。未編集のHeLa対照条件では、上記のように30μgのSaPE2-P2A-BSDプラスミドのみで細胞がトランスフェクトされた。トランスフェクションの24時間後、細胞は10μg mL^{-1}ブラストサイジン(Thermo Fisher Scientific)で処理されて、SaPE2タンパク質の発現を選択した。トランスフェクションの72時間後、HeLa CRISPRi細胞はPBS(Thermo Fisher Scientific)で洗浄され、トリプシン及びDMEMを用いて再懸濁され、1000gで10分間ペレット化された。最後に、細胞はPBSでもう一度洗浄され、1000gで10分間ペレット化され、次いで、-80℃で保存された。

【０７３９】

K562細胞におけるRepair-seqスクリーニング

PE2及びPE3＋50 Repair-seqスクリーニングが、dCas9-BFP-KRAB(Addgene＃46911)が組み込まれたK562細胞において生物学的二連で行われた(Gilbert et al.,2014)。CRISPRiライブラリーを含有するレンチウイルスが、上記のようにHEK293T細胞から産生された。dCas9-KRABを発現するK562 CRISPRi細胞が、10%FBS、100U mL^{-1}ペニシリン、100μg mL^{-1}ストレプトマイシン、292μg mL^{-1} L-グルタミン及び8μg mL^{-1}ポリブレン(Sigma-Aldrich)を補充したRPMI中0.2 MOIで、室温で2時間、1000gで遠心分離することによってレンチウイルスライブラリーで形質導入された。感染の2日後、K562 CRISPRi細胞が、3μg mL^{-1}ピューロマイシン(Thermo Fisher Scientific)で処理されて、ライブラリーメンバーが組み込まれた細胞を選択した。感染後、K562 CRISPRi細胞の密度が約5×10^5 mL^{-1}に維持され、培養物は、感染の3日後及び5日後に、10%FBS、100U mL^{-1}ペニシリン、100μg mL^{-1}ストレプトマイシン、292μg mL^{-1} L-グルタミン及び3μg mL^{-1}ピューロマイシンを補充した新鮮RPMIで置き換えられた。培地交換中、細胞はペレット化され、DPBSで洗浄され、新鮮な培地に再懸濁されて死細胞を除去した。細胞喪失を回避するために50mLのカノニカルチューブにおいて、全ての遠心分離が150 gで5分間行われた。感染の6日後、死細胞及び抗生物質を除去するために、培養物は、10%FBS及び292μg mL^{-1} L-グルタミン(Thermo Fisher Scientific)を補充した新鮮RPMIで2回交換された。レンチウイルス形質

導入及び選択工程を通して、細胞は、Attune NxTフローサイトメーターでBFP蛍光について分析されて、0.2のMOIが確保され、選択が完了された。感染の7日後、SE Cell Line 4D-Nucleofector X kit L(Lonza)を使用して、1×10^{7}個の細胞(program FF-120)、7.5μgのSaPE2プラスミド、事前に検証された編集部位に＋6 G・CからC・Gへの編集をインストールするための2.5μgのSa-pegRNAプラスミド、及び＋50相補鎖ニッキングのための3.3μgのSa-sgRNAプラスミド(PE3＋50条件の場合)で、細胞がクレオフェクトされた。未編集のK562対照条件では、細胞は上記のようにDNAプラスミドなしで擬似電気穿孔された。ヌクレオフェクション後、10%FBS及び292μg mL^{-1} L-グルタミンを添加したRPMIに5×10^{5} mL^{-1}の密度で細胞が播種された。ヌクレオフェクションの48時間後、細胞が凝集するのを防ぐために培養物は上下に5回ピペッティングされた。ヌクレオフェクションの84時間後、細胞は1000gで10分間ペレット化され、DPBSで洗浄され、1000gで10分間ペレット化され、次いで-80℃で保存された。

【０７４０】

Repair-seqライブラリーのハイスループット配列決定

編集されたHeLa CRISPRi及びK562 CRISPRi細胞からのゲノムDNAが、NucleoSpin Blood XL Maxiキット(Machery-Nagel)を使用して抽出された。各Repair-seq条件についてゲノムDNAを抽出した生細胞の数が表9に列挙される。

【０７４１】

【表４０】

表9.Repair-seqライブラリーのハイスループット配列決定

PE repair-seq スクリーニング条件	ゲノムDNA抽出のために採取された生細胞の数(×10e6)	シーケンシングリードの数
K562 PE2 rep1	83.72	118658517
K562 PE2 rep2	118.69	188344211
K562 PE3＋50 rep1	70.213	230946050
K562 PE3＋50 rep2	90.965	206570163
HeLa PE2 rep1	107.85	420685828
HeLa PE2 rep2	73.5	171390008
HeLa PE3＋50 rep1	105.6	229364033
HeLa PE3＋50 rep2	95.4	290852565
HeLa PE3-50 rep1	93.15	234577915
HeLa PE3-50 rep2	96.9	150012222

【０７４２】

ゲノムDNAが最初のPCR(PCR1)の鋳型として使用されて、目的の領域を増幅した。各試料について、以下のサーモサイクラー条件:98℃で30秒間、22サイクルの［98℃で10秒間、65℃で75秒間］、続いて65℃で5分間、BioRad C1000サーマルサイクラーで、pPC1000 sgRNA及び編集部位を増幅するための1μLの100μMの各プライマー(表8)、鋳型としての10μgのゲノムDNA、50μLのNEBNext Ultra II Q5 Master Mix(New England BioLabs)、及び分子生物学グレードの水(Corning)を用いて100μLのPCR1反応が行われた。これらの増幅反応は、TBEゲル電気泳動及び臭化エチジウム染色によって検証された。増幅産物は、SPRIselect(Beckman Coulter)を使用して精製された後、次の一連のPCR増幅(PCR2)を行った。精製したPCR1アンプリコンは、Agilent 2100 Bioanalyzerで高感度DNAチップ(Agilent Technologies)を用いて定量された。PCR2は、i7及びi5 Illuminaバーコードを付加することによって試料のインデックス付けを可能にした。各50μLのインデックス付けPCR2反応について:10ngのPCR 1アンプリコンは、25μLのKAPA HiFi HotStart ReadyMix(Roche Molecular Systems)、3μLの10μMの各バーコードプライマーと共に、以下のサーモサイクラー条件:95℃で3分間、［98℃で20秒間、65℃で15秒間、72℃で15秒間］を8サイクル、続いて72℃で1分間と共に鋳型として使用された。反応は、TBEゲル電気泳動及

び臭化エチジウム染色によって検証された。4つのPCR2産物からのPCR2産物は、SPRI selectを用いて精製され、プールする前にAgilent 2100 Bioanalyzerで定量された。2つの8-ntインデックスリード、R1リードについては44サイクル、R2リードについては263サイクルによるNovaSeq 6000 S1 Reagent Kit v1.5(Illumina)を用いて、Repair-seqライブラリーが配列決定された。各スクリーニング条件及び複製について取得されたシーケンシングリードの数が表9に列挙される。

【０７４３】

Repair-seqスクリーンデータの処理

Repair-seqスクリーンデータが、(Hussmann et al.,2021)に記載される分析アプローチの修飾版を使用して処理され、この実施例で使用される異なるライブラリー調製戦略(増幅前のUMIのライゲーションなしのゲノムDNAの方向増幅)及びプライム編集データで経験的に観察された定性的に異なるカテゴリーの修復結果に対応するように修正がなされた。

【０７４４】

簡潔には、スクリーニングのバッチの配列決定データは、スポット当たり4つのリード:2つの8-ntのインデックスリード、CRISPRi sgRNAの44-ntのR1リード、及び修復結果の263-ntのR2リードからなる。スクリーンのバッチからのリードは、インデックスリードに基づいて個々のスクリーンに分離される。各スクリーニング内で、R1配列を予想されるCRISPRi sgRNAの表と比較することによって、個々のCRISPRi sgRNAを受け取る細胞からの結果を表すセットにリードが分離され、観察された配列と予想される配列との間の最大1つのミスマッチを可能にする。UMIを用いない直接増幅は、各修復結果の複数のリードのコンセンサスエラー修正を可能にしないので、分析は、PCR又は配列決定によって導入される結果配列におけるエラーの存在を考慮して、そのようなエラーを真の編集結果として解釈することを回避しなければならない。最初のトリアージとして、30以上の品質スコアを有するベースコールの60％未満のリードが破棄された。

【０７４５】

この品質フィルターを通過した修復結果配列決定リードをカテゴリー化するために、結果は、最初にスクリーンベクター、pegRNA配列、ヒトゲノム(hg19)及びbosタウラスゲノム(bosTau7)に局所的にアラインメントされて、結果配列の部分とこれらの参照配列のいずれかとの間の包括的な一組のアラインメントを同定した。次いで、同定された局所アラインメントのセットは、貪欲なアプローチを使用して最小数のアラインメントを使用して可能な限り多くのリードを説明する倹約アラインメントのセットにプルーニングされた。次いで、その結果をカテゴリーに割り当てるためにそれらの構成を調べる決定木を介して、倹約整列が解析される。

【０７４６】

結果は、プログラムされたニックの5-nt内に入らない1-ntの欠失を除いて、プログラムされたSNV又は任意のインデルを含有しないスクリーンベクターに対する単一のアラインメントからなる場合、未編集として分類され、配列決定又はPCRエラーの可能性があると考えられ、無視された。結果が、まとめてリード全体をカバーするが、スクリーンベクターのセグメントを省いた、スクリーンベクターに対する2つのアラインメントからなる場合、結果は欠失として分類された。結果が、リード上の任意の2つの連続したアラインメントによってカバーされるスクリーンベクターの部分が重複するように、リード全体を集合的にカバーするスクリーンベクターに対する2つ以上のアラインメントからなる場合、結果は、タンデム重複として分類された。pegRNAのプライマー結合部位(PBS)がスクリーンベクターアラインメントにおけるPBSと同じリードの部分にアラインメントされたが、pegRNAの逆転写鋳型(RTT)がスクリーンベクターアラインメントにおけるRTTと同じリードの部分にアラインメントされなかったように、一組の節約アラインメントがpegRNAへのアラインメントを包含する場合、結果は、意図しない位置でのpegRNA配列の結合として分類された。いくつかのそのような場合において、産生された配列はまた、PAM又はプロトスペーサを破壊しない最初の欠失又は重複からなる多段階編集事

象と理論的に一致し、その後、得られた修飾された標的配列のpegRNA依存的編集が続くことに留意されたい。PBS及びRTTの両方が、リード全体をカバーするスクリーンベクターに対する単一のアラインメントでPBS及びRTTと同じリード部分にアラインメントされるように、且つ、pegRNAアラインメントが、スクリーンベクターアラインメントよりも結果に対して少ない編集を含有するように、一組の倹約アラインメントが、pegRNAに対するアラインメントを包含する場合、結果は、ほぼ一致した足場配列からの更なる編集のインストールとして分類された。

【０７４７】

結果頻度のCRISPRi誘発性変化の定量化

全てのCRISPRi sgRNAの全ての転帰のカテゴリー化に続いて、各sgRNAの各カテゴリーのカウントは、下流分析のためにマトリックスに収集され、非標的化sgRNAを受けた細胞からの全ての転帰にわたる各カテゴリーの総頻度が計算されて、乱されていないベースライン頻度を確立する。全てのCRISPRi sgRNAが高レベルのノックダウンを達成するわけではないので、結果のカテゴリーに対するCRISPRi sgRNAの遺伝子レベルの効果の計算は、遺伝子を標的とする全てのsgRNAが高い活性を有するわけではないとしても、遺伝子を不利にすることなく、遺伝子当たり複数のsgRNAによって支持される表現型に高い信頼性を割り当てることの間のバランスをとらなければならない。これを行うために、所与のスクリーン・複製(図４０Ｅ～図４０Ｇ、図４１Ｅ～図４１Ｈ、図４７Ａ～図４７Ｉ)における結果カテゴリー頻度の遺伝子レベル変化は、まず、全ての非標的化sgRNAにわたる組み合わせ頻度に対する全ての標的化sgRNAのカテゴリー頻度のlog2倍変化を計算することによって計算される。次いで、各遺伝子について、遺伝子レベルのlog2倍数変化は、最も極端な絶対値を有する遺伝子を標的とする2つのsgRNAについてのこれらの値の平均と見なされる。極値を選択するこのプロセスによって真正シグナルの非存在下で生成される値の範囲の定性的推定値を提供するために、60個の非標的化sgRNAが3つの擬似遺伝子の20セットにランダムに分配され、同じプロセスがこれらの擬似遺伝子に適用された。

【０７４８】

欠失境界の定量

欠失頻度の位置特異的プロファイルの計算及びプログラムされたニックのはるか外側の配列を除去した欠失の相対的割合におけるシグナル対ノイズを最大化するために、各遺伝子を標的とする全てのsgRNAからの結果が一緒にグループ化された。そのような結果の各グループでは、スクリーンベクトル内の全ての位置のカウントの整列が0に初期化された。欠失として分類された各リードについて、欠失された最初の位置から欠失された最後の位置までの間隔は、カウントの整列において1だけ増分された。次いで、最終的なカウントの整列が結果の総数で除算された。ミクロ相同性に隣接する欠失は、欠失境界の2つ以上の縮重対と一致する配列結果をもたらす。これらの欠失について、スクリーンベクトルの座標系において最小値を有する対が任意に選択された。プライマー二量体又は他の非特異的増幅産物が長い欠失として誤って同定されるのを防ぐために、欠失領域がいずれかのアンプリコンプライマーの周りの10-ntのウィンドウと重複する見かけの欠失が、欠失境界統計の計算から除外された。

【０７４９】

記録されたSa-pegRNA足場の設計

実行されたRepair-seqスクリーンでは、ほぼ一致した足場シーケンスから追加の編集がインストールされる意図しない編集結果が観察された。この結果は、意図された＋６ Ｇ・CからC・Gトランスバージョンに加えて、＋17 Ｔ・AからC・G及び＋19 Ｃ・G挿入を含有する。これらの意図しない編集は、Sa-pegRNA足場配列の逆転写から生成された伸長された3'DNAフラップのゲノムへの組み込みと一致する。この伸長した3'フラップは、最後に編集されたヌクレオチドの後のゲノム標的配列と5-ntの相同性(5'-GCCAA-3')を共有するので、この相同性を破壊すると、Sa-pegRNA足場の逆転写からこれらの意図しない編集を組み込む頻度を減少させ得ると仮定された。したがって、同じ塩基対形成相

互作用を維持しながら、Sa-pegRNA足場内の2つの塩基対を変化させる記録されたSa-pegRNAが設計された。この記録されたSa-pegRNAによって鋳型化された伸長した3'フラップは、ゲノム標的配列との相同性を低下させている。記録されたSa-pegRNAのスペーサ、PBS及びRT鋳型配列は、Repair-seqスクリーニングで使用されるSa-pegRNAのものと同一である。この記録されたSa-pegRNAによるプライム編集は、Repair-seqスクリーニングで使用された元のSa-pegRNAと比較して、同様の頻度の意図した編集を媒介するが、意図しない足場配列の組み込みを実質的に減少させることが観察された。

【０７５０】

HEK293T siRNAトランスフェクション

図42Cの実験のために、HEK293T細胞は、10%FBSを補充したDMEM＋GlutaMAX中の6ウェルプレート(Corning)に7.5×10^5細胞/ウェルで播種された。播種の16時間後に60%コンフルエンシーで、9μLのリポフェクタミンRNAiMAX(Thermo Fisher Scientific)及び90pmolのON-TARGETplus SMARTpool siRNA(Horizon Discovery)を用いて細胞がトランスフェクトされた。トランスフェクションの1日後、培地は、10%FBSを補充した新鮮なDMEM＋GlutaMAXで置き換えられた。トランスフェクションの2日後、細胞はPBSで1回洗浄され、TrypLE(Thermo Fisher Scientific)及び10%FBSを補充したDMEM＋GlutaMAXを用いて再懸濁された。次いで、HEK293T細胞は、96ウェルプレート(Corning)に2.5×10^4細胞/ウェルで播種された。播種後16～24時間の間に、製造業者のプロトコルに従って、細胞は60～80%の集密度で、0.5μLのリポフェクタミン2000(Thermo Fisher Scientific)、200ngのプライム編集因子プラスミド、66ngのpegRNAプラスミド、22ngのsgRNAプラスミド(必要な場合)、及び最初のトランスフェクションで使用した同じON-TARGETplus SMARTpool siRNA 5pmolを用いてトランスフェクトされた。対照条件では、両方のトランスフェクションにおいて細胞は非標的siRNAで処理された。図49Fの実験では、PE成分及びsiRNAによる2回目のトランスフェクションのみが行われた。2回目のトランスフェクション後、ゲノムDNA抽出前に細胞は72時間培養された。リアルタイム定量PCR

RNAiノックダウン(図49E)を測定するために、RNAは、2回目のsiRNAトランスフェクションの72時間後にHEK293T細胞から単離され、1:50 DNaseIを含有する溶解溶液を使用して10～15分間細胞溶解してゲノムDNAを完全に消化するSYBR Green Fast Advanced CellsからCT Kit(Thermo Fisher Scientific)を使用してcDNAに変換された。他の全ての工程は、製造業者のプロトコルに従って実施された。各20μLのqPCR反応は、500 nMの各プライマー、2μLのcDNA、1×SYBR Green(Thermo Fisher Scientific)、及び10μLのQ5 High-Fidelity 2×Master Mix(New England BioLabs)を用いて、CFX 96 Touch Real-Time PCR Detection System(Bio-Rad Laboratories)で、以下の熱サイクリング条件:98℃で2分間、及び40サイクルの［98℃で15秒、65℃で20秒、72℃で30秒］を用いて、技術的及び生物学的に三連で行われた。β-アクチン(ACTB)は、各qPCR反応におけるcDNAの量を正規化するハウスキーピング遺伝子として機能した。遺伝子ノックダウンからの相対的RNA存在量は、$2^{-\Delta\Delta CT}$法による非標的siRNA対照と比較して計算された。qPCR反応に使用されるプライマーのリストは表8に提供される。

【０７５１】

HEK293T細胞におけるプラスミドトランスフェクション用量滴定

図50Bの実験のために、HEK293T細胞は、10%FBSを補充したDMEM＋GlutaMAX中$1.6\text{-}1.8\times10^4$細胞/ウェルで96ウェルプレート(Corning)に播種された。播種後16～24時間の間に、製造業者のプロトコルに従って、細胞は60～80%の集密度で0.5μLのリポフェクタミン2000(Thermo Fisher Scientific)及び66ngのpegRNAプラスミド、0～200ngのPE2プラスミド、及びMLH1dn又はRFPプラスミドについて0～100ngでトランスフェクトされた。pUC19フィラープラスミドは、PE2、MLH1dn及びRFPプラスミドと異なる量で組み合わされて、トランスフェクトされた全プラスミドの一定量(366ng)を維持した。総編集因子及びトランスタンパク質の量を一緒に変化させる

滴定では、PE2プラスミドは、MLH1dn及びRFPと共に2:1の質量比で使用された。ゲノムDNAはトランスフェクションの72時間後に細胞から単離された。

【0752】

MLH1ノックアウトHeLa細胞クローンの作製

1つのクローン野生型HeLa細胞株及び2つのクローンΔMLH1 HeLa株が使用されて、MLH1dn発現からのプライム編集増強とMLH1ノックアウトを比較した(図50F)。クローン株を生成するために、HeLa細胞は、10%FBSを補充したDMEM+GlutaMAX中、6ウェルプレート(Corning)に2.5×10^5細胞/ウェルで播種された。播種の18時間後に60%コンフルエンシーで、細胞は、2μgのpLX_331-Cas9(ブラストサイジンマーカーを有するSpCas9、Addgene#96924)及び500ngのsgRNAプラスミド(スペーサ、5'-GACAGTGGTGAACCGCATCG-3'(配列番号367))を用いて製造者のプロトコルに従って7.5μLのTransIT-HeLa試薬(Mirus Bio)を用いてトランスフェクトされた。クローン野生型HeLa細胞を対照として作製するために、sgRNAプラスミドの代わりに500ngのpUC19プラスミドがトランスフェクトされた。トランスフェクションの24時間後、10ng μL^{-1}ブラストサイジン(Thermo Fisher Scientific)が各ウェルに添加されて、Cas9でトランスフェクトした細胞を選択した。

【0753】

トランスフェクションの3日後、細胞は、10%FBSを補充した馴化DMEM+GlutaMAXを含む96ウェルプレートに1細胞/ウェルで播種された。単一クローンが成長され、18日間増殖された。ΔMLH1細胞が二対立遺伝子MLH1フレームシフト変異を含有し、対照細胞が野生型遺伝子型を含有することを検証するために、クローンゲノムDNA由来のMLH1遺伝子座が、上記のようにMiSeq(Illumina)上で配列決定された。HeLaクローン中のMLH1のFASTQ配列決定ファイルは表3に列挙される。HeLa ΔMLH1クローン1はMLH1 c.55_56insA及びc.41_58delinsTAACTTCC対立遺伝子を含有する。HeLa ΔMLH1クローン2は、MLH1 c.55_56insA及びc.20_66del対立遺伝子を含有する。これらのクローンHeLa株を用いた全てのプライム編集実験が、HeLa細胞について上記のように行われた。

【0754】

連続置換及び更なるサイレント変異のプライム編集

1～5個の連続する塩基(合計35個の編集)を置換する7セットのプライム編集が、HEK293T細胞における5つの遺伝子座にわたって試験された。連続置換の各セット内で、5回の編集は全て、pegRNAプロトスペーサのシード領域内の少なくとも1つの塩基(+1～3ヌクレオチド)、pegRNAプロトスペーサのPAM配列内の少なくとも1つの塩基(+5 G又は+6 G)を変更したか、又はシード領域又はPAM配列内の塩基を全く変更しなかった。シード領域又はPAMシーケンスを変更するプライム編集がより効率的に行われるので、これらの連続的な置換編集の設計は、編集効率に対するこれらの交絡効果を制御し、それによって各セット内の編集効率の比較を可能にする。

【0755】

HEK293T細胞における6つの遺伝子標的にわたって、更なるサイレント変異を伴う又は伴わないコード変化をプログラムする6セットのプライム編集(合計27の編集)が試験された。6つのコード編集の各々は、pegRNAプロトスペーサのPAMヌクレオチドの1つ(+5 G又は+6 G)でトランスバージョンを行う。この設計は、(上で説明したように)編集効率に対する混同効果を制御し、各セット内の編集効率の比較を可能にする。サイレント突然変異は、意図されたコード化編集のMMR認識の干渉を最大化するために、意図されたコード化編集に近い(典型的には、意図されたコード化編集から5bp以内)ように設計された。インデルを含まず、追加のサイレント変異を含む又は含まない意図したコード編集を含有するリードの頻度は、上記のようにCRISPResso2を使用して定量された。

【0756】

Cas9オフターゲット部位におけるプライム編集因子活性の分析

既知のCas9オフターゲット部位におけるプライム編集活性は、上記のようにPE2、pe

gRNA及びMLH1dn(必要な場合)をコードするプラスミドによるトランスフェクションの3日後にHEK293T細胞由来のゲノムDNAを配列決定することによって決定された。CIRCLE-seq(Tsai et al.,2017)によって以前に検出されたHEK3、EMX1、FANCF及びHEK4スペーサのそれぞれに対する上位4つのオフターゲット部位(合計16部位)が、上記のようにゲノムDNA試料からディープシークエンシングされた。オフターゲット編集を分析するために、パラメータ「-q 30」及び「-w 10」を有する標準モードでCRISPResso2(Clement et al.,2019)を使用して、リードが参照オフターゲットアンプリコンにアラインメントされた。オフターゲットリードは、全ての潜在的な逆転写産物を捕捉するために可能な限り寛容に呼ばれた。各オフターゲット参照アンプリコンについて、Cas9ニック部位(プライマー編集可能標的)のヌクレオチド配列3'は、pegRNA逆転写によってコードされる3'DNAフラップ配列と比較された。5'端から数えて、プライム編集可能な標的配列から逸脱する3'DNAフラップの最小配列は、オフターゲットマーカー配列と命名された。Cas9ニック部位のまさに3'のこのオフターゲットマーカー配列を含有する全ての参照アラインメントされたリード(インデル含有リードを包含する)はオフターゲットリードと呼ばれた。したがって、オフターゲット編集効率は、(オフターゲットリードの数)/(参照アラインメントされたリードの数)のパーセンテージとして定量された。いくつかのアンプリコンについて、関連する編集位置でのミスマッチ率はアンプリコン中の他の位置での率と同等であり、コンテキスト特異的配列決定エラーが明らかなオフターゲットプライム編集に寄与してもよく、したがってこの保存的アプローチがオフターゲット部位でのpegRNA媒介編集の真の率を過大評価してもよいことを示唆した。

【０７５７】

ゲノムDNAにおけるマイクロサテライト不安定性の配列決定

マイクロサテライト不安定性は、必要に応じて、HCT116細胞、モノクローナル野生型HAP1細胞、MSH2ノックアウト後2ヶ月間(約60細胞分裂)増殖させたモノクローナルHAP1細胞、PE2-P2A-BSDをコードするプラスミドによるトランスフェクションの3日後のHeLa細胞、pegRNA、及びMLH1dnからのゲノムDNAにおいて評価された。HeLa細胞トランスフェクションは、上記のように行われた。MMR活性に対して非常に感受性であり、腫瘍におけるMMR欠損を診断するために広く使用されている17回のモノヌクレオチドリピート(Bacher et al.,2004;Hempelmann et al.,2015;Umar et al.,2004)は、ゲノムDNA試料からディープシークエンシングされた。第1のPCR反応(PCR1)は、Illuminaフォワードアダプター及びリバースアダプターを含有するプライマー(Integrated DNA Technologies)を使用して、目的のマイクロサテライト配列を増幅した。各20μLのPCR1反応は、CFX 96 Touch Real-Time PCR Detection System(Bio-Rad Laboratories)上で、250 nMの各プライマー、0.8μLのゲノムDNA、1×SYBR Green(Thermo Fisher Scientific)、及び10μLのQ5 High-Fidelity 2×Master Mix(New England BioLabs)を用いて、以下の熱サイクリング条件:98℃で3分間、30サイクルの［98℃で15秒、62℃で30秒、72℃で30秒］、続いて72℃で3分間行われた。同じゲノムDNA試料から増幅された17個全てのPCR1産物がプールされ、0.8×AMPure XPビーズ(Beckman Coulter)で精製され、ヌクレアーゼフリー水で溶出された。PCR1反応に使用されるプライマーのリストが表8に提供される。その後のPCR工程(PCR2)は、PCR1 DNAアンプリコンの両端に固有のi7及びi5 Illuminaバーコードの組み合わせを付加して、試料の逆多重化を可能にした。各20μLのPCR2反応は、CFX 96 Touch Real-time PCR Detection Systemで、500 nMの各バーコードプライマー、25ngのプールされたPCR1産物、1×SYBR Green、及び10μLのQ5 High-Fidelity 2×Master Mixを用いて、以下の熱サイクリング条件:98℃で2分間、8サイクルの［98℃で15秒、61℃で20秒、及び72℃で30秒］、続いて72℃で2分間行われた。全てのPCR2産物はプールされ、0.8×AMPure XPビーズで精製され、ヌクレアーゼフリー水で溶出された。DNAアンプリコンライブラリーは、Qubit 3.0 Fluorometer(Thermo Fisher Scientific)を用いて定量され、次いで、MiSeq Reagent Kit v2(Illumina)を用いて300回のシングルリードサイクルで配列決定された。これら

の実験で生成されたFASTQ配列決定ファイルのリストは表7に提供される。

【０７５８】

マイクロサテライト不安定性の定量化

分析された17個のマイクロサテライトは全て長いホモポリマーからなる。ホモポリマーで観察される高速の配列決定エラーに対してロバストな方法でこれらのマイクロサテライトの観察された長さを定量するために、各配列決定リードはホモポリマーに隣接すると予想される配列について検索され、次いでホモポリマーの最終長さは、これらの隣接配列間の距離と見なされた。具体的には、各遺伝子座について、アンプリコン内の最長ホモポリマーが同定され、両側の予想される参照配列の20-ntが記録された。配列決定リードは、各リードの最初の20-ntに基づいてそれらの起源遺伝子座に逆多重化された。各遺伝子座に対するリード内で、各シーケンシングリードについて、2つの隣接配列のハミング距離2内の配列の最初の出現が記録された。両方の隣接配列がそれぞれの50-nt以内の予想される相対配向に位置される場合、それらの間の距離が記録された。

【０７５９】

iPSC及びT細胞実験で使用されるプライム編集因子及びMLH1dn mRNAのin vitro転写

以前に記載されたように(Nelson et al.,2021)、プラスミドはクローン化されて、不活性化T7プロモータ、続いて5'非翻訳領域(UTR)、コザック配列、PE2又はMLH1dnのコード配列、及び3'UTRをコードした。T7プロモータの不活性化は、mRNA生成中の環状プラスミドテンプレートからの潜在的な転写を妨げる。これらの成分は一緒に、T7プロモータ不活性化を修正し、119-ntのポリ(A)尾部を3'UTRに付加するプライマーを使用して、Phusion U Green Multiplex Master Mix(Thermo Fisher Scientific)でPCR増幅された。得られたPCR産物は、QIAquick PCR Purification Kit(Thermo Fisher Scientific)で精製され、その後のin vitro転写のための鋳型として機能された。CleanCap AG(TriLink Biotechnologies)による共転写キャッピング及びN^1-メチルプソイドウリジン-5'-三リン酸(TriLink Biotechnologies)によるUTPの完全置換を伴うHiScribe T7 High-Yield RNA Synthesis Kit(New England BioLabs)を使用して、PE2及びMLH1dn mRNAが、これらの鋳型から転写された。転写されたmRNAは、2.5M塩化リチウム(Thermo Fisher Scientific)中に沈殿され、70%エタノール中で2回洗浄され、次いで、ヌクレアーゼフリー水に溶解された。得られたPE2及びMLH1dn mRNAは、NanoDrop One UV-Vis分光光度計(Thermo Fisher Scientific)で定量され、-80℃で保存された。

【０７６０】

ヒト患者由来人工多能性幹細胞のエレクトロポレーション

エレクトロポレーションの前に、24ウェル培養プレート(Thermo Fisher Scientific)が、ウェル当たりDPBS(Thermo Fisher Scientific)中1:40に希釈した250μLのrhLaminin-521(Thermo Fisher Scientific)でコーティングされ、5%CO_2インキュベーター中37℃で2時間インキュベートされた。エレクトロポレーションのために、70～80%の集密度のiPS細胞コロニーがDPBSで一回洗浄され、5%CO_2インキュベーターにおいて37℃で10分間、予熱したAccutase(Innovative Cell Technologies)で解離された。次に、iPS細胞が穏やかに研和され、滅菌15mLコニカルチューブに移され、次いで等量のDMEM/F12(Thermo Fisher Scientific)と合わされて、解離酵素活性をクエンチした。細胞は300gで3分間ペレット化され、10μMのY-27632(Cayman Chemical)を補充したStemFlex培地(Thermo Fisher Scientific)に再懸濁された。細胞数及び生存率は、Countess II FL Automated Cell Counter(Thermo Fisher Scientific)を使用して決定された。NEON Transfection System 10μLキット(Thermo Fisher Scientific)を用いたエレクトロポレーションのために、2×10^5個のiPS細胞が300 gで3分間ペレット化され、9μLのNEON緩衝液Rに再懸濁された。細胞溶液は、NEON緩衝液R中の1μgのPE2 mRNA、90 pmolの合成pegRNA(Integrated DNA Technologies)、必要に応じて60pmolの合成sgRNA(Synthego)、及び0～2μgのMLH1dn mRNAの3μL混合物と合わされた。合成pegRNA及びsgRNAは、TEバッ

ファー(10mM Tris-HCl、pH8.0;0.1mM EDTA)に溶解された。模擬対照エレクトロポレーションが、RNAを全く添加しない3μLのNEON緩衝液Rを用いて行われた。エレクトロポレーションの直前に、rhLaminin-521が吸引され、24ウェル当たり10μMのY-27632を補充した250μLの予め温めたStemFlex培地で直ちに置き換えられた。次に、NEON Transfection System(Thermo Fisher Scientific)を使用して、以下のパラメータ:1400V、20ms、1パルスで10μLの組み合わされた細胞及びRNAの混合物がエレクトロポレーションされた。細胞は、ウェル当たり10μMのY-27632を補充した250μLのStemFlex培地を含むrhLaminin-521被覆24ウェルプレートに直ちに播種された。培地は、5μMのY-27632を補充した500μLのStemFlex培地で翌日に交換された。エレクトロポレーションの72時間後、培地は、ウェル当たり500μLのStemFlex培地に交換された。エレクトロポレーションの96時間後に、iPS細胞をDPBSで1回洗浄し、gDNA溶解緩衝液(10mM Tris-HCl、pH8.0;0.05%SDS;800単位μL^{-1}プロテイナーゼK(New England BioLabs))で37℃で2時間溶解し、続いて80℃で30分間酵素不活性化することによってゲノムDNAが抽出された。全てのiPSCエレクトロポレーションは、技術的な二連及び生物学的な三連で行われた。編集されたCDKL5遺伝子座のアンプリコンシーケンシング後、意図された編集及びインデルの頻度は、上記のように、HDRモードでCRISPResso2を用いて定量された。患者由来のiPSCはc.1412delA対立遺伝子についてヘテロ接合性であったので、意図された編集を有する編集可能な対立遺伝子の頻度は、以下のように定量化された:(編集頻度-モックコントロールにおける編集頻度)/(100-モックコントロールにおける編集頻度)。インデルを有する編集可能な対立遺伝子の頻度は、上記のように定量された:(インデル含有リードの総数)/(アンプリコン整列リードの数)。意図された編集又はインデルを有する編集可能な対立遺伝子の得られた頻度は、技術的複製間で平均され、生物学的三連からの値が示される。

【0761】

初代ヒトT細胞のエレクトロポレーション

エレクトロポレーションの前に、T細胞は、Dynabeads Human T-Expander CD3/CD28(Thermo Fisher Scientific)で2日間活性化され、T細胞培地(5% ABヒト血清(Valley Biomedical)、1×GlutaMAX(Thermo Fisher Scientific)、12 mM N-アセチル-システイン(Sigma Aldrich)、50U mL^{-1}ペニシリン及び50μg mL^{-1}ストレプトマイシン(Thermo Fisher Scientific)、300IU mL^{-1} IL-2(Peprotech)並びに5ng mL^{-1}組換えヒトIL-7(Peprotech)及びIL-15(Peprotech)を添加したX-VIVO 15無血清造血細胞培地(Lonza))中37℃及び5%CO_2で培養された。エレクトロポレーションの5～7時間前にCD3/CD28ビーズが細胞から除去された。NEON Transfection System 10μLキット(Thermo Fisher Scientific)を使用するエレクトロポレーションのために、試料当たり3.0～3.5×10^5個の細胞が300 gで5分間の遠心分離によってペレット化され、11μLのNEON緩衝液Tに再懸濁された。細胞溶液は、1μgのPE2 mRNA、90 pmolの合成pegRNA(Integrated DNA Technologies)、60 pmolの合成sgRNA(Synthego)、及び0～2μgのMLH1dn mRNAの混合物に添加された。合成pegRNA及びsgRNAは、TEバッファー(10mM Tris-HCl、pH8.0;0.1mM EDTA)に溶解された。模擬対照エレクトロポレーションが、RNAを全く添加しない3μLのNEON緩衝液Tを用いて行われた。NEON Transfection System(Thermo Fisher Scientific)でのエレクトロポレーションは、以下のパラメータ:1,400V、10ms、3パルスを用いて10μLのNEONチップを使用して行われた。細胞は、24ウェルプレート中の600μLの新鮮T細胞培地に播種された。エレクトロポレーションの2日後、Countess II Automated Cell Counter(Thermo Fisher Scientific)を用いて細胞数及び生存率が決定され、1 mLの新鮮なT細胞培地が細胞に添加された。エレクトロポレーションの4日後、細胞は、300 gで5分間の遠心分離によってペレット化され、PureLink Genomic DNA Mini Kit(Thermo Fisher Scientific)を使用して、ヌクレアーゼフリー水での溶出を伴う「哺乳動物細胞溶解物」プロトコルに従ってゲノムDNAが単離された。

【0762】

定量及び統計分析

各実験の独立した生物学的複製及び技術的複製の数は、図面の簡単な説明又は方法の詳細の節に記載されている。図44Gでは、ノンパラメトリックマンホイットニーU検定が使用されて、HEK293T細胞のプライム編集データをHeLa、K562、及びU2OS細胞のプライム編集データと比較した。

この実施例は、以下に提供される表5～7を参照する。

【表４１－１】

表5

スペーサ_配列_センス+56	フォーワード_CRISPRi_ライブラリ_オリゴ	リバース_CRISPRi_ライブラリ_オリゴ	カウント-インオリゴプール	CRISPRi_ガイド_ID_1	遺伝子_シンボル_1	転写_1	CRISPRi_ガイド_ID_2	遺伝子_シンボル_2	転写_2	CRISPRi_ガイド_ID_3	遺伝子_シンボル_3	転写_3	CRISPRi_ガイド_ID_4	遺伝子_シンボル_4	転写_4
GCCCACGCTCAGGCAACA4AG (SEQ ID NO: 463)	TATTGAACCACTAAGGACTTTcaacctgtgtgGCCACCTCAGGC (SEQ ID NO: 3836)	TCACCAGCAGACTTTAGGACAGCTTAGCTCTTAAACCCTTTGTTG CCTGAGTGTGGGGTCAACAAGGTTGGAGCGCTTAGTGGTTCATA	1	ACTL6A_+_79280744.23-P1P2	ACTL6A	P1P2	na		na	na		na	na		na
GCGGGCGCGAGTCTCTACC (SEQ ID NO: 464)	TATTGAACCACTAAGGGTGtcaacctgtgtgGCGGCGGCGAGTCCC (SEQ ID NO: 3837)	TCACCAGCAGACTTTAGCGCAGCTTAGCTCTTAAACTAGGGTA TGGAGTCGCGCGCGCCAACAAGGTTGGAGCGCTTAGTGGTTCAT A	1	ACTL6A_+_79280948.23-P1P2	ACTL6A	P1P2	na		na	na		na	na		na
GGCCAAGTTAGCCCTCTAG (SEQ ID NO: 465)	TATTGAACCACTAAGGACTTTcaacctgtgtgCGCCCAACTTAGCC (SEQ ID NO: 3838)	TCACCAGCAGACTTTAGCGCAACTTAGCTCTTAAACCCCTAAG TGCTAACTGGCCCAACAAGGTTGGAGCGCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3811)	1	ACTL6A_-_79280856.23-P1P2	ACTL6A	P1P2	na		na	na		na	na		na
GACTGGGTTCGCGTTCGCGC (SEQ ID NO: 466)	TATTGAACCACTAAGGACTTTcaacctgtgtgGAGTGGGTCGCGGT CACCGCGACGCtaaggctaaggtgCGTAAAGTCTGCTGGTCGA (SEQ ID NO: 3839)	TCACCAGCAGACTTTAGCGACTTTAGCGCTCTTAAACGGTCGCCGC AGCCGCGACGCCAGTCCAACAAGGTTGGAGCGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3812)	1	ACTR5_+_37377452.23-P1P2	ACTR5	P1P2	na		na	na		na	na		na
GGGACGCGCGGTCTCAAGA TGG (SEQ ID NO: 467)	TATTGAACCACTAAGGGTGTcaacctgtgtgGAGCGCGGTCGTCC GAGGCGCGGTCCCAACAAGGTTGGAGCGCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3813)	TCACCAGCAGACTTTAGCGCAGCTTAGCTCTTAAACCCCATCTTG GAGGCGCGGTCCCAACAAGGTTGGAGCGCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3813)	1	ACTR5_-_37377127.23-P1P2	ACTR5	P1P2	na		na	na		na	na		na
GGGCAGTGGGCGTTCGCG3 (SEQ ID NO: 468)	TATTGAACCACTAAGGACTTTcaacctgtgtgCGGCACGGGTCTCC GCACGGCCCGTGCCCCAACAAGGTTGGAGCGCTTAGTGGTTCAT A (SEQ ID NO: 3814)	TCACCAGCAGACTTTAGCGACTTTAGCGCTCTTAAACGTTTCCGCC GACGGCCCGTGCCCCAACAAGGTTGGAGCGCTTAGTGGTTCAT A	1	ACTR5_+_37377138.23-P1P2	ACTR5	P1P2	na		na	na		na	na		na
GAAGTCGTTGGCTTGCAGCG (SEQ ID NO: 469)	TATTGAACCACTAAGGACTTTcaacctgtgtgAAGTCGTTGGCTGC AGCGCTTgattaaggattaaggtgCGTAAAGTCTGCTGGTCGA (SEQ ID NO: 3815)	TCACCAGCAGACTTTAGCGACTTTAGCGCTCTTAAACCAAGGGCT CGAAGCCAGTGACTCCAACAAGGTTGGAGCGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3815)	1	ACTR3_+_53916157.23-P1P2	ACTR3	P1P2	na		na	na		na	na		na
GGGTGAGGGCGAGAGCGTT (SEQ ID NO: 470)	TATTGAACCACTAAGGGTGTcaacctgtgtgGGGTGAGGCGGAGA GGTTGTGTgattaaggattaaggtgCGTAAAGTCTGCTGGTCGA (SEQ ID NO: 3816)	TCACCAGCAGACTTTAGCGACTTTAGCTCTTAAACACCAACCT CTCGCCTCAGCCCAACAAGGTTGGAGCGCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3816)	1	ACTR3_+_53916142.23-P1P2	ACTR3	P1P2	na		na	na		na	na		na
GTCTCCGGGCCATAAATGAC TCC (SEQ ID NO: 471)	TATTGAACCACTAAGGGTGTcaacctgtgtgCTCTCCGGCCATAAA TCGACCCgattaaggattaaggtgCGTAAAGTCTGCTGGTCGA (SEQ ID NO: 3817)	TCACCAGCAGACTTTAGCGACTTTAGCTCTTAAACGTTTAGCGT CATGCCATGGCCCAACAAGGTTGGAGCGCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3817)	1	ACTR3_+_53916118.23-P1P2	ACTR3	P1P2	na		na	na		na	na		na
GCCACTATGGACAGGTAAT4G (SEQ ID NO: 472)	TATTGAACCACTAAGGGTGTcaacctgtgtgGCCACTATGGACA CGTTAAAGgattaaggattaaggtgCGTAAAGTCTGCTGGTCGA (SEQ ID NO: 3845)	TCACCAGCAGACTTTAGCGACTTTAGCTCTTAAACGCTTAGCT CTTCCATAGTGGCCAACAAGGTTGGAGCGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3818)	1	AICDA_+_87585346.23-P1P2	AICDA	P1P2	na		na	na		na	na		na
GGGACACTCTGTGGACACCA CTA (SEQ ID NO: 473)	TATTGAACCACTAAGGGTGTcaacctgtgtgGGACACTCTGTGGAC ACCACCTAgattaaggattaaggtgCGTAAAGTCTGCTGGTCGA (SEQ ID NO: 3846)	TCACCAGCAGACTTTAGCGACTTTAGCTCTTAAACTAGTGGT GTCCAGAGTGTCCCAAACAAGGTTGGAGCGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3819)	1	AICDA_+_87585393.23-P1P2	AICDA	P1P2	na		na	na		na	na		na
GTTCTTGGGCGTTGAGAGTTG CA (SEQ ID NO: 474)	TATTGAACCACTAAGGGTGTcaacctgtgtgGTTCTTCGCGTTGAG ACTTGCAgattaaggattaaggtgCGTAAAGTCTGCTGGTCGA (SEQ ID NO: 3847)	TCACCAGCAGACTTTAGCGACTTTAGCTCTTAAACTGCAAGCTC TCAGGGCCAGAACCAACAAGGTTGGAGCGCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3820)	1	AICDA_+_87585396.23-P1P2	AICDA	P1P2	na		na	na		na	na		na
GAAATCCGCGAGTCAACCCT GG (SEQ ID NO: 475)	TATTGAACCACTAAGGGTGTcaacctgtgtgGAAATCCGCGAGTCA ACCCTGGgattaaggattaaggtgCGTAAAGTCTGCTGGTCGA (SEQ ID NO: 3848)	TCACCAGCAGACTTTAGCGACTTTAGCTCTTAAACGCCAGGGT GACTTGGCGCGATTCCAACAAGGTTGGAGCGCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3821)	1	ALKBH12_-_109531268.23-P1P2	ALKBH12	P1P2	na		na	na		na	na		na
GAGGCCACCACAGGGTTGAC TGC (SEQ ID NO: 476)	TATTGAACCACTAAGGGTGTcaacctgtgtgGAGGCCACCACAGGG TTGACTGGgattaaggattaaggtgCGTAAAGTCTGCTGGTCGA (SEQ ID NO: 3849)	TCACCAGCAGACTTTAGCGACTTTAGCTCTTAAACTGCAGTGCA CCCTCGCTGGCCTCCAACAAGGTTGGAGCGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3822)	1	ALKBH12_+_110653240.23-P1P2	ALKBH12	P1P2	na		na	na		na	na		na

【表４１－２】

GTCCCACCACGAGGCCACCA (SEQ ID NO: 477)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTCCCACCACGAGGCCACCAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2050)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTGGTGGCCTCGTGGTGGGACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3623)	1	ALKBH2_+_109531250.23-P1P2	ALKBH2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGACTGCGGAGTGGGTCAG (SEQ ID NO: 478)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAGACTGCGGAGTGGGTCAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2051)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTGACCCACTCCGCAGTCTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3624)	1	ALKBH3_-_43902421.23-P1P2	ALKBH3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGGTTCCGATCACAGACTG (SEQ ID NO: 479)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAGGTTCCGATCACAGACTGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2052)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCAGTCTGTGATCGGAACCTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3625)	1	ALKBH3_-_43902408.23-P1P2	ALKBH3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCAAACCCGGTAGGACTTG (SEQ ID NO: 480)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCAAACCCGGTAGGACTTGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2053)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCAAGTCCTACCGGGTTTGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3626)	1	ALKBH3_+_43902434.23-P1P2	ALKBH3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGGCGGGCCCATCCGGAAC (SEQ ID NO: 481)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGGCGGGCCCATCCGGAACgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2054)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGTTCCGGATGGGCCCGCCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3627)	1	ALYREF_+_79849261.23-P1P2	ALYREF	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGGGCGCGGAATCGGGCAT (SEQ ID NO: 482)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGGGCGCGGAATCGGGCATgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2055)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACATGCCCGATTCCGCGCCCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3628)	1	ALYREF_-_79849458.23-P1P2	ALYREF	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGAGGCGGCAGGAACCGAC (SEQ ID NO: 483)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGggAGGCGGCAGGAACCGACgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2056)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGTCGGTTCCTGCCGCCTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3629)	1	ALYREF_+_79849212.23-P1P2	ALYREF	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGTATCTGCACCGGCCCGA (SEQ ID NO: 484)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGTATCTGCACCGGCCCGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2057)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCGGGCCGGTGCAGATACGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3630)	1	APEX1_+_20923418.23-P1P2	APEX1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAGGAGCTAGGCTGCCATC (SEQ ID NO: 485)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGAGGAGCTAGGCTGCCATCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2058)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGATGGCAGCCTAGCTCCTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3631)	1	APEX1_-_20923425.23-P1P2	APEX1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTCTTTGTGCTCGGGTTAGG (SEQ ID NO: 486)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTCTTTGTGCTCGGGTTAGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2059)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCTAACCCGAGCACAAAGACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3632)	1	APEX1_-_20923407.23-P1P2	APEX1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGTTCGCTCGCGCCTAGGT (SEQ ID NO: 487)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAGTTCGCTCGCGCCTAGGTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2060)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACACCTAGGCGCGAGCGAACTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3633)	1	APEX2_-_55026823.23-P1P2	APEX2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCTCGCGCCTAGGTTGGCG (SEQ ID NO: 488)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCTCGCGCCTAGGTTGGCGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2061)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGCCAACCTAGGCGCGAGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3634)	1	APEX2_-_55026828.23-P1P2	APEX2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTCCCAGCCCGCGCCAACCT (SEQ ID NO: 489)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTCCCAGCCCGCGCCAACCTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2062)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACAGGTTGGCGCGGGCTGGGACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3635)	1	APEX2_+_55026814.23-P1P2	APEX2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCACCGAGGGAGGGCCTCAA (SEQ ID NO: 490)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCACCGAGGGAGGGCCTCAAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2063)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTTGAGGCCCTCCCTCGGTGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3636)	1	APLF_+_68694742.23-P1P2	APLF	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGCTGCTGGGAGTAAGTGT (SEQ ID NO: 491)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGCTGCTGGGAGTAAGTGTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2064)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACACACTTACTCCCAGCAGCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3637)	1	APLF_-_68694969.23-P1P2	APLF	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGCCGGGCTCTGAGAGGAC (SEQ ID NO: 492)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGCCGGGCTCTGAGAGGACgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2065)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGTCCTCTCAGAGCCCGGCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3638)	1	APLF_-_68694726.23-P1P2	APLF	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAAAGGTAAAATGGATCCGG (SEQ ID NO: 493)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAAAGGTAAAATGGATCCGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2066)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCGGATCCATTTTACCTTTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3639)	1	APOBEC1_+_7818434.23-P1P2	APOBEC1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na

【表４１－３】

GCAACTTATGACTCCAGAGG (SEQ ID NO: 494)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCAACTTATGACTCCAGAGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2067)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCTCTGGAGTCATAAGTTGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3640)	1	APOBEC1_+_7818488.23-P1P2	APOBEC1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCACAACTTATGACTCCAG (SEQ ID NO: 495)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCACAACTTATGACTCCAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2068)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTGGAGTCATAAGTTGTGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3641)	1	APOBEC1_+_7818491.23-P1P2	APOBEC1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCTGTGACAATCTCAAAGGG (SEQ ID NO: 496)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCTGTGACAATCTCAAAGGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2069)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCCTTTGAGATTGTCACAGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3642)	1	APOBEC2_+_41021194.23-P1P2	APOBEC2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTCCATGGCCCAGAAGGAAG (SEQ ID NO: 497)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTCCATGGCCCAGAAGGAAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2070)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTTCCTTCTGGGCCATGGACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3643)	1	APOBEC2_-_41021104.23-P1P2	APOBEC2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTGTGGCTCAGGAGTCACTG (SEQ ID NO: 498)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTGTGGCTCAGGAGTCACTGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2071)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCAGTGACTCCTGAGCCACACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3644)	1	APOBEC2_+_41021056.23-P1P2	APOBEC2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GACAGACCAGGAACCGAGAA (SEQ ID NO: 499)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGACAGACCAGGAACCGAGAAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2072)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTTCTCGGTTCCTGGTCTGTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3645)	1	APOBEC3A_-_39353687.23-P1P2	APOBEC3A	P1P2	APOBEC3A_B_-_39353687.23-P1P2	APOBEC3A_B	P1P2	na	na	na	na	na	na
GAGCAAGTCGCAAGAGCGGG (SEQ ID NO: 500)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAGCAAGTCGCAAGAGCGGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2073)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCCGCTCTTGCGACTTGCTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3646)	1	APOBEC3A_-_39353663.23-P1P2	APOBEC3A	P1P2	APOBEC3A_B_-_39353663.23-P1P2	APOBEC3A_B	P1P2	na	na	na	na	na	na
GCGCTCTTGCGACTTGCTCA (SEQ ID NO: 501)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGCTCTTGCGACTTGCTCAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2074)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTGAGCAAGTCGCAAGAGCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3647)	1	APOBEC3A_+_39353637.23-P1P2	APOBEC3A	P1P2	APOBEC3A_B_+_39353637.23-P1P2	APOBEC3A_B	P1P2	na	na	na	na	na	na
GAGCCTGACTGGGATTCGTG (SEQ ID NO: 502)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAGCCTGACTGGGATTCGTGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2075)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCACGAATCCCAGTCAGGCTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3648)	1	APOBEC3B_+_39378603.23-P1P2	APOBEC3B	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCAGGACAAAGAGCCTGACT (SEQ ID NO: 503)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCAGGACAAAGAGCCTGACTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2076)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACAGTCAGGCTCTTTGTCCTGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3649)	1	APOBEC3B_+_39378613.23-P1P2	APOBEC3B	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTTCAAAAAAAGAGCGGGAC (SEQ ID NO: 504)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTTCAAAAAAAGAGCGGGACgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2077)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGTCCCGCTCTTTTTTTGAACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3650)	1	APOBEC3B_-_39378432.23-P1P2	APOBEC3B	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCAGAGCTCCCAGGAATAGT (SEQ ID NO: 505)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCAGAGCTCCCAGGAATAGTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2078)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACACTATTCCTGGGAGCTCTGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3651)	2	APOBEC3C_+_39410687.23-P1P2	APOBEC3_C	P1P2	APOBEC3D_+_39410687.23-P1P2	APOBEC3_D	P1P2	na	na	na	na	na	na
GCAGCGCTTCAGAAAAGAGT (SEQ ID NO: 506)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCAGCGCTTCAGAAAAGAGTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2079)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACACTCTTTTCTGAAGCGCTGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3652)	2	APOBEC3C_-_39410336.23-P1P2	APOBEC3_C	P1P2	APOBEC3D_-_39410336.23-P1P2	APOBEC3_D	P1P2	na	na	na	na	na	na
GTTCAGAAAAGAGTGGGACA (SEQ ID NO: 507)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTTCAGAAAAGAGTGGGACAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2080)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTGTCCCACTCTTTTCTGAACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3653)	2	APOBEC3C_-_39410342.23-P1P2	APOBEC3_C	P1P2	APOBEC3D_-_39410342.23-P1P2	APOBEC3_D	P1P2	na	na	na	na	na	na
GCAGAGCAGGAAAAAGAGCC (SEQ ID NO: 508)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCAGAGCAGGAAAAAGAGCCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2081)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGGCTCTTTTTCCTGCTCTGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3654)	1	APOBEC3F_+_39437128.23-P1P2	APOBEC3F	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCCCTGCCATGACTTTCGG (SEQ ID NO: 509)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCCCTGCCATGACTTTCGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2082)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCGAAAGTCATGGCAGGGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3655)	1	APOBEC3F_+_39437229.23-P1P2	APOBEC3F	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGAGGGCTGTCCTGAAACC (SEQ ID NO: 510)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGAGGGCTGTCCTGAAACCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2083)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGGTTTCAGGACAGCCCTCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3656)	1	APOBEC3F_-_39436896.23-P1P2	APOBEC3F	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na

【表４１－４】

GACCTGGGCTGGGACAGATG (SEQ ID NO: 511)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGACCTGGGCTGGGACAGATGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2084)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCATCTGTCCCAGCCCAGGTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3657)	1	APOBEC3G_+_39473587.23-P1P2	APOBEC3G	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGGAGCCTGGCTGGGAGTA (SEQ ID NO: 512)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAGGAGCCTGGCTGGGAGTAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2085)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTACTCCCAGCCAGGCTCCTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3658)	1	APOBEC3G_+_39473517.23-P1P2	APOBEC3G	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTCCAGAGTTCAGGAATGGC (SEQ ID NO: 513)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTCCAGAGTTCAGGAATGGCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2086)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGCCATTCCTGAACTCTGGACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3659)	1	APOBEC3G_+_39473688.23-P1P2	APOBEC3G	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GACTTGCCCCTGCTTGTCTG (SEQ ID NO: 514)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGACTTGCCCCTGCTTGTCTGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2087)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCAGACAAGCAGGGGCAAGTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3660)	1	APOBEC3H_+_39493291 23-P1P2	APOBEC3H	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCAGGGCAAAGAGCCTGGGT (SEQ ID NO: 515)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCAGGGCAAAGAGCCTGGGTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2088)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACACCCAGGCTCTTTGCCCTGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3661)	1	APOBEC3H_+_39493488.23-P1P2	APOBEC3H	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTAGTGCCTCAGACAAGCAG (SEQ ID NO: 516)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTAGTGCCTCAGACAAGCAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2089)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTGCTTGTCTGAGGCACTACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3662)	1	APOBEC3H_-_39493307.23-P1P2	APOBEC3H	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCAGCAAGGGCTTTCTAACT (SEQ ID NO: 517)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCAGCAAGGGCTTTCTAACTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2090)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACAGTTAGAAAGCCCTTGCTGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3663)	1	APOBEC4_+_183622401 23-P1P2	APOBEC4	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAAAGCCCTTGCTGAGGTG (SEQ ID NO: 518)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGAAAGCCCTTGCTGAGGTGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2091)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCACCTCAGCAAGGGCTTTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3664)	1	APOBEC4_-_183622430.23-P1P2	APOBEC4	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGTAGCCACACCTCAGCAA (SEQ ID NO: 519)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGTAGCCACACCTCAGCAAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2092)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTTGCTGAGGTGTGGCTACCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3665)	1	APOBEC4_+_183622414.23-P1P2	APOBEC4	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCAGCCCAAGGTAGTAACAG (SEQ ID NO: 520)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCAGCCCAAGGTAGTAACAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2093)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTGTTACTACCTTGGGCTGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3666)	1	APTX_-_33001417.23-P1	APTX	P1	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCCAGCCAGCAGAAGAGAT (SEQ ID NO: 521)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCCCAGCCAGCAGAAGAGATgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2094)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACATCTCTTCTGCTGGCTGGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3667)	1	APTX_-_33001547.23-P1	APTX	P1	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGTCCGTCTCCGACTTCTGG (SEQ ID NO: 522)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGTCCGTCTCCGACTTCTGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2095)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCAGAAGTCGGAGACGGACCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3668)	1	APTX_+_33001563.23-P1	APTX	P1	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCACTCTCAGGCTCGCTGAG (SEQ ID NO: 523)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCACTCTCAGGCTCGCTGAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2096)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTCAGCGAGCCTGAGAGTGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3669)	1	APTX_-_33025057.23-P2	APTX	P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGGCGCTCGTGGAATCTTC (SEQ ID NO: 524)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGGCGCTCGTGGAATCTTCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2097)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGAAGATTCCACGAGCGCCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3670)	1	APTX_+_33025069.23-P2	APTX	P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCTGCGCCGAAAGGCCTTGT (SEQ ID NO: 525)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCTGCGCCGAAAGGCCTTGTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2098)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACACAAGGCCTTTCGGCGCAGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3671)	1	APTX_+_33025113.23-P2	APTX	P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCGGCCCGGAGCGTTTGTG (SEQ ID NO: 526)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCCGGCCCGGAGCGTTTGTGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2099)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCACAAACGCTCCGGGCCGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3672)	2	AQR_+_35261919.23-P1P2	AQR	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCTGTTGTACGGGTTCCCTA (SEQ ID NO: 527)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCTGTTGTACGGGTTCCCTAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2100)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTAGGGAACCCGTACAACAGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3673)	2	AQR_+_35261962.23-P1P2	AQR	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na

【表４１－５】

GGCGCCCCGGCAGTAACTTA (SEQ ID NO: 528)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCGCCCCGGCAGTAACTTAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2101)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTAAGTTACTGCCGGGGCGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3674)	2	AQR_+_35261886.23-P1P2	AQR	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAAAGCGGAGAGTCACAGCG (SEQ ID NO: 529)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAAAGCGGAGAGTCACAGCGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2102)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGCTGTGACTCTCCGCTTTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3675)	1	ARID1A_-_27022545.23-P1P2	ARID1A	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCCTTGCCTGGGAATGAGG (SEQ ID NO: 530)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCCCTTGCCTGGGAATGAGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2103)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCTCATTCCCAGGCAAGGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3676)	1	ARID1A_+_27022576.23-P1P2	ARID1A	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTTTCTCCGGCAGCAGAAAG (SEQ ID NO: 531)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTTTCTCCGGCAGCAGAAAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2104)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTTTCTGCTGCCGGAGAAACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3677)	1	ARID1A_-_27022530.23-P1P2	ARID1A	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCACCGGGACCCATGCTGGG (SEQ ID NO: 532)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGcaccgggacccatgctggggtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2105)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCCAGCATGGGTCCCGGTGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3678)	1	ARID1B_-_157098992.23-P1	ARID1B	P1	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCGAGGCGGCTCTCAAGGA (SEQ ID NO: 533)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCCGAGGCGGCTCTCAAGGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2106)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCCTTGAGAGCCGCCTCGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3679)	1	ARID1B_-_157099145.23-P1	ARID1B	P1	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGCGCGGCCATGATCGCCG (SEQ ID NO: 534)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGCGCGGCCATGATcgccggtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2107)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGGCGATCATGGCCGCGCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3680)	1	ARID1B_+_157098803.23-P1	ARID1B	P1	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCAGAACCAGCACCCGTCGG (SEQ ID NO: 535)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCAGAACCAGCACCCGTCGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2108)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCGACGGGTGCTGGTTCTGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3681)	1	ARID1B_-_157100305.23-P2	ARID1B	P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCATGATGCGGAGCTACGG (SEQ ID NO: 536)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCCATGATGCGGAGCTACGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2109)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCGTAGCTCCGCATCATGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3682)	1	ARID1B_-_157100366.23-P2	ARID1B	P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAGGTGAGCAGCTGATTGA (SEQ ID NO: 537)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGAGGTGAGCAGCTGATTGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2110)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCAATCAGCTGCTCACCTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3683)	1	ARID1B_+_157100315.23-P2	ARID1B	P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAACCGGGGGGCAGCGCCG (SEQ ID NO: 538)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAACCGGGGGGCAGCGCCGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2111)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGGCGCTGCCCCCCGGTTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3684)	1	ARID2_-_46123742.23-P1P2	ARID2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCGCCGCCGGCCGAGGAAT (SEQ ID NO: 539)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCCGCCGCCGGCCGAGGAATgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2112)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACATTCCTCGGCCGGCGGCGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3685)	1	ARID2_-_46123531.23-P1P2	ARID2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCTCAGTCATGGGCCGGCGG (SEQ ID NO: 540)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCTCAGTCATGGGCcggcgggtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2113)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCGCCGGCCCATGACTGAGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3686)	1	ARID2_+_46123483.23-P1P2	ARID2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAAGACGCACAGACCCGGCG (SEQ ID NO: 541)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAAGACGCACAGACCCGGCGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2114)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGCCGGGTCTGTGCGTCTTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3687)	1	ASCC3_-_101329193.23-P1P2	ASCC3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GACGCAAAGACGCACAGACC (SEQ ID NO: 542)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGACGCAAAGACGCACAGACCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2115)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGGTCTGTGCGTCTTTGCGTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3688)	1	ASCC3_-_101329188.23-P1P2	ASCC3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGCACAGACCCGGCGAGGA (SEQ ID NO: 543)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGCACAGACCCGGCGAGGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2116)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCCTCGCCGGGTCTGTGCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3689)	1	ASCC3_-_101329197.23-P1P2	ASCC3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCGGCCAGACGTCGTGCAG (SEQ ID NO: 544)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCCGGCCAGACGTCGTGCAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2117)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTGCACGACGTCTGGCCGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3690)	1	ASF1A_+_119215456.23-P1P2	ASF1A	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na

【表４１－６】

GGGCTGTAGTTTAGTGAAAT (SEQ ID NO: 545)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGCTGTAGTTTAGTGAAATgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2118)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACATTTCACTAAACTACAGCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3691)	1	ASF1A_-_119215390.23-P1P2	ASF1A	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGTTCAGGTGAACAATGTAG (SEQ ID NO: 546)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGTTCAGGTGAACAATGTAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2119)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTACATTGTTCACCTGAACCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3692)	1	ASF1A_-_119215607.23-P1P2	ASF1A	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAAGAAGCCGTGGCCGCGGG (SEQ ID NO: 547)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAAGAAGCCGTGGCCGCGGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2120)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCCGCGGCCACGGCTTCTTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3693)	1	ATM_-_108093839.23-P1P2	ATM	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTAGGTAGCTGCGTGGCTAA (SEQ ID NO: 548)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTAGGTAGCTGCGTGGCTAAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2121)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTTAGCCACGCAGCTACCTACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3694)	1	ATM_-_108093813.23-P1P2	ATM	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTTGAACCGGAAGCGGGAGT (SEQ ID NO: 549)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTTGAACCGGAAGCGGGAGTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2122)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACACTCCCGCTTCCGGTTCAACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3695)	1	ATM_-_108093795.23-P1P2	ATM	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGAGGGACTGCGGCAGTGT (SEQ ID NO: 550)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGAGGGACTGCGGCAGTGTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2123)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACACACTGCCGCAGTCCCTCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3696)	1	ATP13A2_+_17338415.23-P1P2	ATP13A2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGCTGGAGCAGGGCTGACG (SEQ ID NO: 551)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGCTGGAGCAGGGCTGACGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2124)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGTCAGCCCTGCTCCAGCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3697)	1	ATP13A2_-_17338380.23-P1P2	ATP13A2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTGGGCCACCAGGCTCGGCG (SEQ ID NO: 552)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTGGGCCACCAGGCTCGGCGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2125)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGCCGAGCCTGGTGGCCCACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3698)	1	ATP13A2_-_17338412.23-P1P2	ATP13A2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGCCCAAGGCGGTGAGTAT (SEQ ID NO: 553)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAGCCCAAGGCGGTGAGTATgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2126)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACATACTCACCGCCTTGGGCTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3699)	1	ATP13A5_+_193096393.23-P1P2	ATP13A5	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCTCGCCGGTTGAGTTCAGA (SEQ ID NO: 554)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCTCGCCGGTTGAGTTCAGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2127)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCTGAACTCAACCGGCGAGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3700)	1	ATP13A5_+_193096510.23-P1P2	ATP13A5	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCTTTGCTCAACCAGGGAG (SEQ ID NO: 555)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCTTTGCTCAACCAGGGAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2128)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTCCCTGGTTGAGCAAAGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3701)	1	ATP13A5_+_193096462.23-P1P2	ATP13A5	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGACGCCGGGAACCCGCGT (SEQ ID NO: 556)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAGACGCCGGGAACCCGCGTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2129)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACACGCGGGTTCCCGGCGTCTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3702)	2	ATR_+_142297576.23-P1P2	ATR	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCGGGAACCCGCGTTGGCG (SEQ ID NO: 557)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCCGGGAACCCGCGTTGGCGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2130)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGCCAACGCGGGTTCCCGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3703)	2	ATR_+_142297571.23-P1P2	ATR	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCCCGACGGAGCCGTGTGG (SEQ ID NO: 558)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCCCGACGGAGCCGTGTGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2131)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCACACGGCTCCGTCGGGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3704)	2	ATR_-_142297649.23-P1P2	ATR	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCACTCGCGGCGGAGGCAAG (SEQ ID NO: 559)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCACTCGCGGCGGAGGCAAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2132)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTTGCCTCCGCCGCGAGTGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3705)	1	ATRIP_-_48488160.23-P1P2	ATRIP	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTCGGCGCTGTCGGATACTT (SEQ ID NO: 560)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTCGGCGCTGTCGGATACTTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2133)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACAAGTATCCGACAGCGCCGACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3706)	1	ATRIP_-_48488235.23-P1P2	ATRIP	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTGCCGCCAGGCCGGAGAAC (SEQ ID NO: 561)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTGCCGCCAGGCCGGAGAACgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2134)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGTTCTCCGGCCTGGCGGCACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3707)	1	ATRIP_+_48488180.23-P1P2	ATRIP	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na

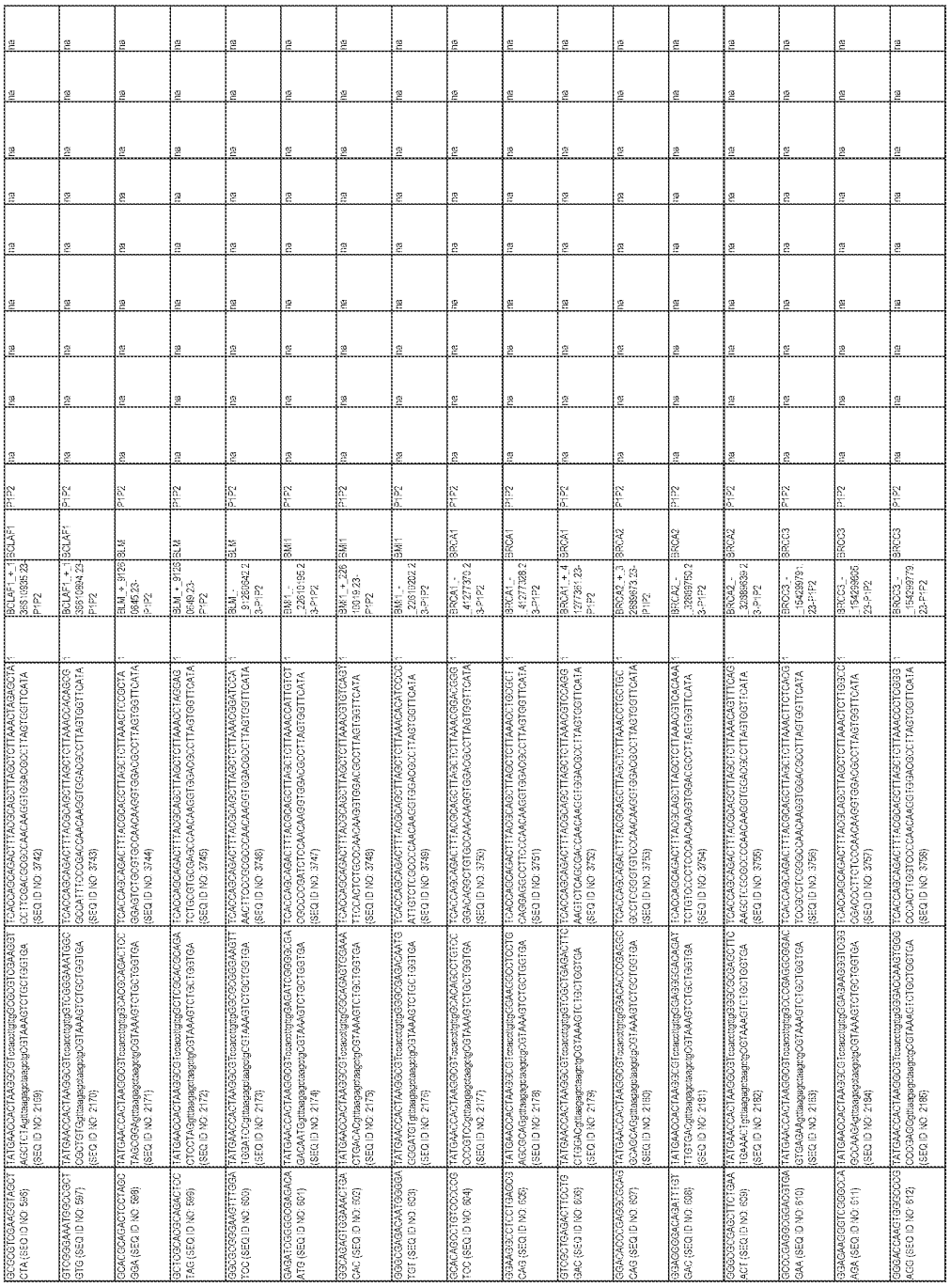
【表４１－７】

GGAGCCTCGGCCCAACAAAA (SEQ ID NO: 562)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGAGCCTCGGCCCAACAAAAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2135)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTTTTGTTGGGCCGAGGCTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3708)	1	ATRX_+_77041684.23-P1P2	ATRX	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGCGCGGGGGAGCGCAGAT (SEQ ID NO: 563)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGCGCGGGGGAGCGCAGATgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2136)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACATCTGCGCTCCCCCGCGCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3709)	1	ATRX_+_77041530.23-P1P2	ATRX	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTGCCTGGGCCCAGACCGCT (SEQ ID NO: 564)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTGCCTGGGCCCAGACCGCTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2137)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACAGCGGTCTGGGCCCAGGCACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3710)	1	ATRX_-_77041440.23-P1P2	ATRX	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGGCTTCCTAGTGAGTCGG (SEQ ID NO: 565)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGGCTTCCTAGTGAGTCGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2138)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGACTCACTAGGAAGCCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3711)	1	BABAM1_-_17378297.23-P1P2	BABAM1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCTTCCGGCTGTAAAGATGG (SEQ ID NO: 566)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCTTCCGGCTGTAAAGATGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2139)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCATCTTTACAGCCGGAAGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3712)	1	BABAM1_-_17378278.23-P1P2	BABAM1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCTACGGTGAGCCGAAGGT (SEQ ID NO: 567)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCTACGGTGAGCCGAAGGTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2140)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACACCTTCGGCTCACCGTAGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3713)	1	BABAM1_-_17378340.23-P1P2	BABAM1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GACAGGTCCAGTGAAGGCGC (SEQ ID NO: 568)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGACAGGTCCAGTGAAggcgcgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2141)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGCGCCTTCACTGGACCTGTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3714)	1	BACH1_-_30671379.23-P1P2	BACH1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGGCGGACAGGTCCAGTGA (SEQ ID NO: 569)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGGCGGACAGGTCCAGTGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2142)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCACTGGACCTGTCCGCCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3715)	1	BACH1_-_30671373.23-P1P2	BACH1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCGCCTCAGCTCTGGTGAG (SEQ ID NO: 570)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCGCCTCAGCTCTGGTGAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2143)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTCACCAGAGCTGAGGCGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3716)	1	BACH1_-_30671261.23-P1P2	BACH1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGGCCCGCCGTCCCAGACG (SEQ ID NO: 571)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGGCCCGCCGTCCCAGACGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2144)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGTCTGGGACGGCGGGCCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3717)	1	BARD1_+_215674399.23-P1P2	BARD1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGAAGCCTCGGGAAACCAC (SEQ ID NO: 572)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGAAGCCTCGGGAAACCACgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2145)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGTGGTTTCCCGAGGCTTCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3718)	1	BARD1_-_215674358.23-P1P2	BARD1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTAATCGGCAGCCGAGGAAC (SEQ ID NO: 573)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTAATCGGCAGCCGAGGAACgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2146)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGTTCCTCGGCTGCCGATTACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3719)	1	BARD1_+_215674263.23-P1P2	BARD1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GACTTCCCAGGAGCTCCGAG (SEQ ID NO: 574)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGACTTCCCAGGAGCTCCGAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2147)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTCGGAGCTCCTGGGAAGTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3720)	1	BAZ1A_+_35344519.23-P1P2	BAZ1A	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCAGGAGCTCCGAGAGGCG (SEQ ID NO: 575)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCCAGGAGCTCCGAGAGGCGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2148)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGCCTCTCGGAGCTCCTGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3721)	1	BAZ1A_+_35344514.23-P1P2	BAZ1A	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCGAGAGGCGGGGAAGTGG (SEQ ID NO: 576)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCCGAGAGGCGGGGAAGTGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2149)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCACTTCCCCGCCTCTCGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3722)	1	BAZ1A_+_35344505.23-P1P2	BAZ1A	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGGCCGCCGGGACCCGAAG (SEQ ID NO: 577)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGGCCGCCGGGACCCGAAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2150)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTTCGGGTCCCGGCGGCCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3723)	1	BAZ1B_+_72936507.23-P1P2	BAZ1B	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGTCATGGAGCGGAACGCCA (SEQ ID NO: 578)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGTCATGGAGCGGAACGCCAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2151)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTGGCGTTCCGCTCCATGACCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3724)	1	BAZ1B_-_72936454.23-P1P2	BAZ1B	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na

【表４１－８】

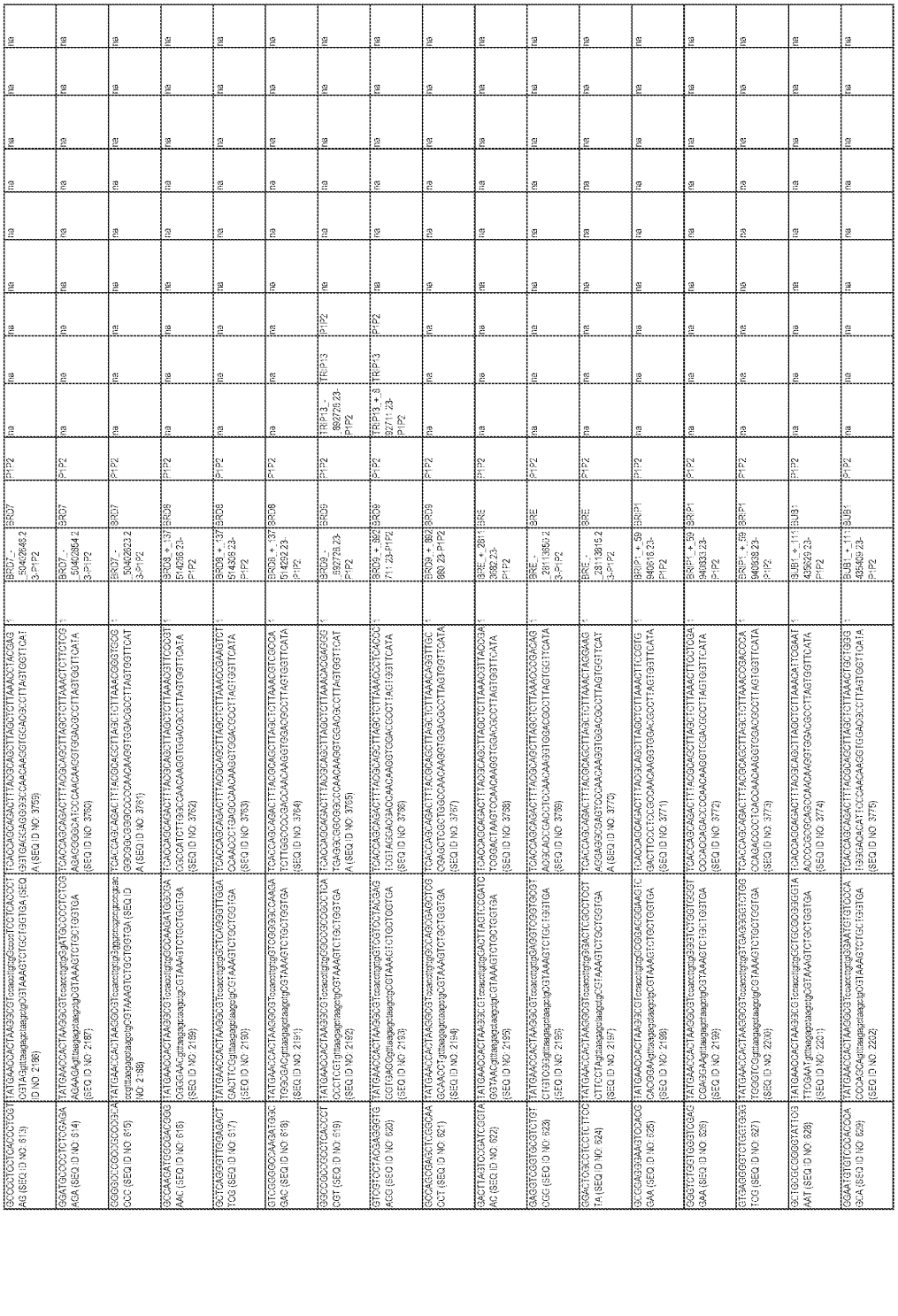
GTCCTCCTCAGCAGCACCGG (SEQ ID NO: 579)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTCCTCCTCAGCAGCACCGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2152)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCGGTGCTGCTGAGGAGGACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3725)	1	BAZ1B_-_72936561.23-P1P2	BAZ1B	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGCAGGGAAGATGAATTGT (SEQ ID NO: 580)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGCAGGGAAGATGAATTGTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2153)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACACAATTCATCTTCCCTGCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3726)	1	BCL11A_-_60780590.23-P1P2	BCL11A	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCTTGCGGCGAGACATGGT (SEQ ID NO: 581)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCTTGCGGCGAGACATGGTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2154)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACACCATGTCTCGCCGCAAGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3727)	1	BCL11A_-_60780410.23-P1P2	BCL11A	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTGAGCTGCAAGTTCAAGTG (SEQ ID NO: 582)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTGAGCTGCAAGTTCAAGTGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2155)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCACTTGAACTTGCAGCTCACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3728)	1	BCL11A_-_60780738.23-P1P2	BCL11A	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAAAGAAACCAGCCAGTCCG (SEQ ID NO: 583)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAAAGAAACCAGCCAGTCCGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2156)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGGACTGGCTGGTTTCTTTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3729)	1	BCL11B_+_99737879.23-P1P2	BCL11B	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCTCCTCCTCTGCCCGGGT (SEQ ID NO: 584)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCCTCCTCCTCTGCCCGGGTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2157)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACACCCGGGCAGAGGAGGAGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3730)	1	BCL11B_-_99737696.23-P1P2	BCL11B	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCTTTCTTTCAGGGTCTGGT (SEQ ID NO: 585)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCTTTCTTTCAGGGTCTGGTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2158)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACACCAGACCCTGAAAGAAAGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3731)	1	BCL11B_-_99738038.23-P1P2	BCL11B	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCTGTGCGCGAGTGAGTGAG (SEQ ID NO: 586)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGctgtgCGCGAGTGAGTGAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2159)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTCACTCACTCGCGCACAGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3732)	1	BCL7A_-_122459912.23-P1P2	BCL7A	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAGCGCGAGCAGGACCCGG (SEQ ID NO: 587)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGAGCGCGAGCAGGACCCGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2160)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCGGGTCCTGCTCGCGCTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3733)	1	BCL7A_-_122459961.23-P1P2	BCL7A	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTCCCCGCCGGAACCATGTC (SEQ ID NO: 588)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTCCCCGCCGGAACCATGTCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2161)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGACATGGTTCCGGCGGGGACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3734)	1	BCL7A_-_122460004 23-P1P2	BCL7A	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GACCGACCGGCCCGACATGG (SEQ ID NO: 589)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGACCGACCGGCCCGACATgggtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2162)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCATGTCGGGCCGGTCGGTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3735)	1	BCL7B_-_72971912.23-P1P2	BCL7B	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCACTGCTCCCAAGACACCG (SEQ ID NO: 590)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGcACTGCTCCCAAGACACCGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2163)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGGTGTCTTGGGAGCAGTGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3736)	1	BCL7B_-_72971958.23-P1P2	BCL7B	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTGGGACTGGCGGGTCAGGT (SEQ ID NO: 591)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTGGGACTGGCGGGTCAGGTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2164)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACACCTGACCCGCCAGTCCCACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3737)	1	BCL7B_+_72971736.23-P1P2	BCL7B	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAGGGCGCGGCCAACTCCA (SEQ ID NO: 592)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGAGGGCGCGGCCAACTCCAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2165)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTGGAGTTGGCCGCGCCCTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3738)	1	BCL7C_+_30905372.23-P1P2	BCL7C	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGCCAGGGACGGGACACAG (SEQ ID NO: 593)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGCCAGGGACGGGACACAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2166)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTGTGTCCCGTCCCTGGCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3739)	1	BCL7C_+_30905135.23-P1P2	BCL7C	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGCGCGGCCAACTCCAGGG (SEQ ID NO: 594)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGCGCGGCCAACTCCAGGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2167)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCCTGGAGTTGGCCGCGCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3740)	1	BCL7C_+_30905369.23-P1P2	BCL7C	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGACGTGCTAGCGCGTCGA (SEQ ID NO: 595)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAGACGTGCTAGCGCGTCGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2168)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCGACGCGCTAGCACGTCTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3741)	1	BCLAF1_+_136610946.23-P1P2	BCLAF1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na

【表４１－９】



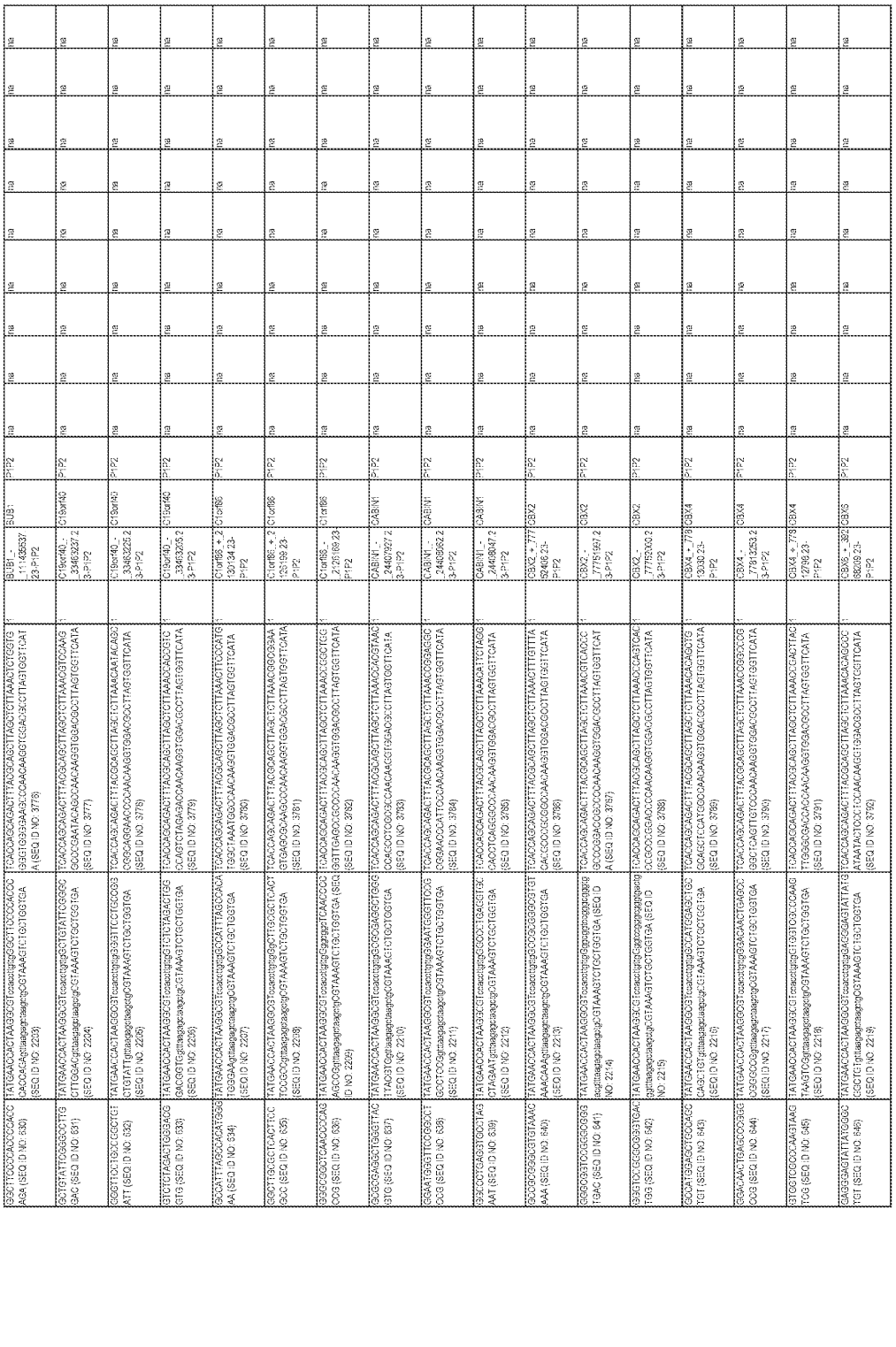
GCGCGGTCGAACGTAGCT CTA (SEQ ID NO: 5456)	TATGAACCACTAAGGGTTcaacttgtgcGCGGGTTCGAAGGTA ACTTCTAgttaaggcgaaagcgtCGTAAAGTCTGCTTGGTGA (SEQ ID NO: 2169)	TCACCAGCAGAGTTTAGCAGAGTTAGCTCTTAAACTAGAGCTA TCTTCGAGCGGGCCAACAAGGTGGAGCGCTTAGTCGTTCATA (SEQ ID NO: 3742)	BCLAF1_+_136910895.23-P1P2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTCGGGAAATGGAGCTGCT GTG (SEQ ID NO: 597)	TATGAACCACTAAGGGTTcaacttgtgcTCGGGAAATGGC CGCTGTGTgttaaggcgaaagcgtCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2170)	TCACCAGCAGAGTTTAGCAGAGTTAGCTCTTAAACTAGAGCTA GCCATTCCCGGAGCCAACAAGGTGGAGCGCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3743)	BCLAF1_+_136910894.23-P1P2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
CGACGCAGACTCCTAGC GGA (SEQ ID NO: 598)	TATGAACCACTAAGGGTTcaacttgtgcGACGCAGACTCC TAGCGAGgttaaggcgaaagcgtCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2171)	TCACCAGCAGAGTTTAGCAGAGTTAGCTCTTAAACTAGAGCTA GGACGTCGCGTCCAACAAGGTGGAGCGCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3744)	BLM_+_91258664.23-P1P2	BLM	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCTCGTCAGCGAGAGTCC TAG (SEQ ID NO: 599)	TATGAACCACTAAGGGTTcaacttgtgcGCTCGTCAGCGAGA GTCCTAGgttaaggcgaaagcgtCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2172)	TCACCAGCAGAGTTTAGCAGAGTTAGCTCTTAAACTAGAGCTA TCTGCGTCGCGAGCCAACAAGGTGGAGCGCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3745)	BLM_+_91258664.23-P1P2	BLM	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCGCGCGGGAAGTTTGGA TCC (SEQ ID NO: 600)	TATGAACCACTAAGGGTTcaacttgtgcGGCGCGCGGGAAGTT TGGATCCgttaaggcgaaagcgtCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2173)	TCACCAGCAGAGTTTAGCAGAGTTAGCTCTTAAACTAGAGCTA AACTTCCCGCGCCCAACAAGGTGGAGCGCTTAGTCGTTCATA (SEQ ID NO: 3746)	BLM_-_91258664.23-P1P2	BLM	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGATCGGCGGCGCGAGACA ATG (SEQ ID NO: 601)	TATGAACCACTAAGGGTTcaacttgtgcGAGATCGGCGGCGC GAGACAATGgttaaggcgaaagcgtCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2174)	TCACCAGCAGAGTTTAGCAGAGTTAGCTCTTAAACTAGAGCTA CGCGCCGCGATCTCCAACAAGGTGGAGCGCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3747)	BM1_-_22610195.23-P1P2	BM1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTGACAGATTGTGAAACTTGA CAC (SEQ ID NO: 602)	TATGAACCACTAAGGGTTcaacttgtgcGTGACAGATTGTGAAA CTGACACAAgttaaggcgaaagcgtCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2175)	TCACCAGCAGAGTTTAGCAGAGTTAGCTCTTAAACTAGAGCTA TTGCACATCTGCGCCAACAAGGTGGAGCGCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3748)	BM1_+_22610202.23-P1P2	BM1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGCGAGCAATGGAGTA TCT (SEQ ID NO: 603)	TATGAACCACTAAGGGTTcaacttgtgcGGGCGAGCAATG GCGGAATCTgttaaggcgaaagcgtCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2176)	TCACCAGCAGAGTTTAGCAGAGTTAGCTCTTAAACTAGAGCTA ATTGTCTTCGCGCCAACAAGGTGGAGCGCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3749)	BM1_-_22610202.23-P1P2	BM1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCACAGCCTGTGCCCCCG TCC (SEQ ID NO: 604)	TATGAACCACTAAGGGTTcaacttgtgcGCACAGCCTGTGCC CCCGTCCgttaaggcgaaagcgtCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2177)	TCACCAGCAGAGTTTAGCAGAGTTAGCTCTTAAACTAGAGCTA GGACAGGCTGTGGCCAACAAGGTGGAGCGCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3750)	BRCA1_-_41277328.23-P1P2	BRCA1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTAAAGGCCTCCTGAGCG CAG (SEQ ID NO: 605)	TATGAACCACTAAGGGTTcaacttgtgcGTAAAGGCCTCCTGA GCGCAGgttaaggcgaaagcgtCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2178)	TCACCAGCAGAGTTTAGCAGAGTTAGCTCTTAAACTAGAGCTA CAGGACGCCTTCCCCAACAAGGTGGAGCGCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3751)	BRCA1_-_41277328.23-P1P2	BRCA1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTCGCTGGAGACTTCCTG GAC (SEQ ID NO: 606)	TATGAACCACTAAGGGTTcaacttgtgcGTCGCTGGAGACTTC CTGGACgttaaggcgaaagcgtCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2179)	TCACCAGCAGAGTTTAGCAGAGTTAGCTCTTAAACTAGAGCTA AAGTCTCAAGCGACCAACAAGGTGGAGCGCTTAGTCGTTCATA (SEQ ID NO: 3752)	BRCA1_+_41277361.23-P1P2	BRCA1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
CGACACCCGAGAGCTGCAG CAG (SEQ ID NO: 607)	TATGAACCACTAAGGGTTcaacttgtgcGACACCCGAGAGC TGCAGCAGgttaaggcgaaagcgtCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2180)	TCACCAGCAGAGTTTAGCAGAGTTAGCTCTTAAACTAGAGCTA GCCTCGGGTCTCGCCAACAAGGTGGAGCGCTTAGTCGTTCATA (SEQ ID NO: 3753)	BRCA2_+_32889673.23-P1P2	BRCA2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAGCGGGACAAGATTTGT GAC (SEQ ID NO: 608)	TATGAACCACTAAGGGTTcaacttgtgcGGAGCGGGACAAGA TTTGTGAgttaaggcgaaagcgtCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2181)	TCACCAGCAGAGTTTAGCAGAGTTAGCTCTTAAACTAGAGCTA TCTGTCGCTCCTCCCAACAAGGTGGAGCGCTTAGTCGTTCATA (SEQ ID NO: 3754)	BRCA2_-_32889759.23-P1P2	BRCA2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGCGTCCAGCTTCTGAA ACT (SEQ ID NO: 609)	TATGAACCACTAAGGGTTcaacttgtgcGGGCGTCCAGCTTC TGAAACTgttaaggcgaaagcgtCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2182)	TCACCAGCAGAGTTTAGCAGAGTTAGCTCTTAAACTAGAGCTA AAGCTTCCGGGCCCCAAGCAAGGTGGAGCGCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3755)	BRCA2_-_32889628.23-P1P2	BRCA2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCCCGAGGCGCAGGTGA GAA (SEQ ID NO: 610)	TATGAACCACTAAGGGTTcaacttgtgcGCCCGAGGCGCAGG TGAGAAgttaaggcgaaagcgtCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2183)	TCACCAGCAGAGTTTAGCAGAGTTAGCTCTTAAACTAGAGCTA TCCGCCTCCGGGCCAACAAGGTGGAGCGCTTAGTCGTTCATA (SEQ ID NO: 3756)	BRCC3_-_154289791.23-P1P2	BRCC3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGAAGAGGGTCCGGGCCA AGA (SEQ ID NO: 611)	TATGAACCACTAAGGGTTcaacttgtgcGAGAAGAGGGTCCG GGCCAAGAgttaaggcgaaagcgtCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2184)	TCACCAGCAGAGTTTAGCAGAGTTAGCTCTTAAACTAGAGCTA CGAACCCTTCTCCCCAACAAGGTGGAGCGCTTAGTCGTTCATA (SEQ ID NO: 3757)	BRCC3_+_154289666.23-P1P2	BRCC3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
CGGCACCAAGTGGGCCCG ACG (SEQ ID NO: 612)	TATGAACCACTAAGGGTTcaacttgtgcCGGCACCAAGTGGG CCCGACGgttaaggcgaaagcgtCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2185)	TCACCAGCAGAGTTTAGCAGAGTTAGCTCTTAAACTAGAGCTA CCCGACTTGGTCCCCAACAAGGTGGAGCGCTTAGTCGTTCATA (SEQ ID NO: 3758)	BRCC3_-_154289779.23-P1P2	BRCC3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na

【表４１－１０】



GCCCCCTCCTCACCCTCGT (SEQ ID NO: 6113)	TTATGAACCACTAAGGGCT (SEQ ID NO: 2196)	TCACCAAGCAGACTTTACGCACGCTTAGCTCTTAAACTCTACGAG 3'-P1P2	BRD7 - 50402648.2	BRD7	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
CGATGCCCCTCTCGAGA (SEQ ID NO: 6114)	TATGAACCACTAAGGAGCT (SEQ ID NO: 2197)	TCACCAAGCAGACTTTACGCACGCTTAGCTCTTAAACTCTCTCTCG AGACGGGCATCCCAACAAGGTCGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3760)	BRD7 - 50402654.2 3'-P1P2	BRD7	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
CGGGGCCGGCGCCCGAT (SEQ ID NO: 615)	TATGAACCACTAAGGAGCT (SEQ ID NO: 2198)	TCACCAAGCAGACTTTACGCACGCTTAGCTCTTAAACGGGTCGG GGCGGGCGGGCCCCAACAAGGTCGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3761)	BRD7 - 50402823.2 3'-P1P2	BRD7	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCAAGATCGCGCAACGGG (SEQ ID NO: 616)	TTATGAACCACTAAGGAGCT (SEQ ID NO: 2199)	TCACCAAGCAGACTTTACGCACGCTTAGCTCTTAAACGAAGTTCCGT CGCCAATCTTGGCCAACAAGGTCGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3762)	BRD8 + 137 51442823.23-P1P2	BRD8	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCTCAGGGTTTGGAGACT (SEQ ID NO: 617)	TTATGAACCACTAAGGAGCT (SEQ ID NO: 2200)	TCACCAAGCAGACTTTACGCACGCTTAGCTCTTAAACGGAAGTCTT CCAAACCCTCGACGCCAACAAGGTCGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3763)	BRD8 + 137 51442823.23-P1P2	BRD8	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTCGGGGCCAAGATGGAC (SEQ ID NO: 618)	TTATGAACCACTAAGGAGCT (SEQ ID NO: 2201)	TCACCAAGCAGACTTTACGCACGCTTAGCTCTTAAACGTCGCCA TTGGCGACGTCGAGCAACAAGGTCGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3764)	BRD8 + 137 51442823.23-P1P2	BRD8	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCGCGCCGCCTCACCCGT (SEQ ID NO: 619)	TTATGAACCACTAAGGAGCT (SEQ ID NO: 2202)	TCACCAAGCAGACTTTACGCACGCTTAGCTCTTAAACACGACGCG CCTTCGTTGGGCGGAGCCAACAAGGTCGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3765)	BRD9 - 6927726.23-P1P2	BRD9	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTCGTCGTTACGAAGGGTG (SEQ ID NO: 620)	TTATGAACCACTAAGGAGCT (SEQ ID NO: 2203)	TCACCAAGCAGACTTTACGCACGCTTAGCTCTTAAACGCCTCACGC TCGTTACGCAGTGACCAACAAGGTCGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3766)	BRD9 + 3862 7111.23-P1P2	BRD9	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCGAGGGAGCTCGGGAA (SEQ ID NO: 621)	TTATGAACCACTAAGGAGCT (SEQ ID NO: 2204)	TCACCAAGCAGACTTTACGCACGCTTAGCTCTTAAACAAGGTTGC CGAAGCTCGCTGGCCAACAAGGTCGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3767)	BRD9 + 3862 8803.23-P1P2	BRD9	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GACTTAAGTCCGATCCGGTA (SEQ ID NO: 622)	TTATGAACCACTAAGGAGCT (SEQ ID NO: 2205)	TCACCAAGCAGACTTTACGCACGCTTAGCTCTTAAACGTCGGATC TCGGTACTAAGTCCAACAAGGTCGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3768)	BRE - 2811	BRE	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGGTTCGGTGACGTCGTGT (SEQ ID NO: 623)	TTATGAACCACTAAGGAGCT (SEQ ID NO: 2206)	TCACCAAGCAGACTTTACGCACGCTTAGCTCTTAAACCCGACAAG ACGCACCTCGACCTCCAACAAGGTCGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3769)	BRE - 2811	BRE	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAACTCGCGTCCTCTTCG (SEQ ID NO: 624)	TTATGAACCACTAAGGAGCT (SEQ ID NO: 2207)	TCACCAAGCAGACTTTACGCACGCTTAGCTCTTAAACTAGCGAAG CTTCCTCTAgttaagagctaagcgtCGTTAAAGTCTCGCTCGTTCA (SEQ ID NO: 3770)	BRE - 2811	BRE	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCGGATGGAAGTCCAACG (SEQ ID NO: 625)	TTATGAACCACTAAGGAGCT (SEQ ID NO: 2208)	TCACCAAGCAGACTTTACGCACGCTTAGCTCTTAAACTTCCGTTG GACTTCGCTCCGCCAACAAGGTCGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3771)	BRP1 + 59 9406618.23-P1P2	BRP1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGGTCTCGTGGGTCGAAG (SEQ ID NO: 626)	TTATGAACCACTAAGGAGCT (SEQ ID NO: 2209)	TCACCAAGCAGACTTTACGCACGCTTAGCTCTTAAACGTCGCGGT CCGAGGAAgttaagagctaagcgtCGTTAAAGTCTCGCTCGTTCA (SEQ ID NO: 3772)	BRP1 + 59 9408333.23-P1P2	BRP1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTGAGGGGGTCTGGTGGGT (SEQ ID NO: 627)	TTATGAACCACTAAGGAGCT (SEQ ID NO: 2210)	TCACCAAGCAGACTTTACGCACGCTTAGCTCTTAAACCGGACCCA TCGGGTCGgttaagagctaagcgtCGTTAAAGTCTCGCTCGTTCA (SEQ ID NO: 3773)	BRP1 + 59 9408838.23-P1P2	BRP1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGTGTGTGCGGGGTATTCGG (SEQ ID NO: 628)	TTATGAACCACTAAGGAGCT (SEQ ID NO: 2211)	TCACCAAGCAGACTTTACGCACGCTTAGCTCTTAAACGTCGGAAT ACCCGCGCCGCAGCCAACAAGGTCGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3774)	SUB1 + 111 4259628.23-P1P2	SUB1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAATTGTGTCCGCACCCA (SEQ ID NO: 629)	TTATGAACCACTAAGGAGCT (SEQ ID NO: 2212)	TCACCAAGCAGACTTTACGCACGCTTAGCTCTTAAACTGCTGGGG TGGGACCACATTCCCAACAAGGTCGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3775)	SUB1 - 111 4258609.23-P1P2	SUB1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na

【表４１－１１】

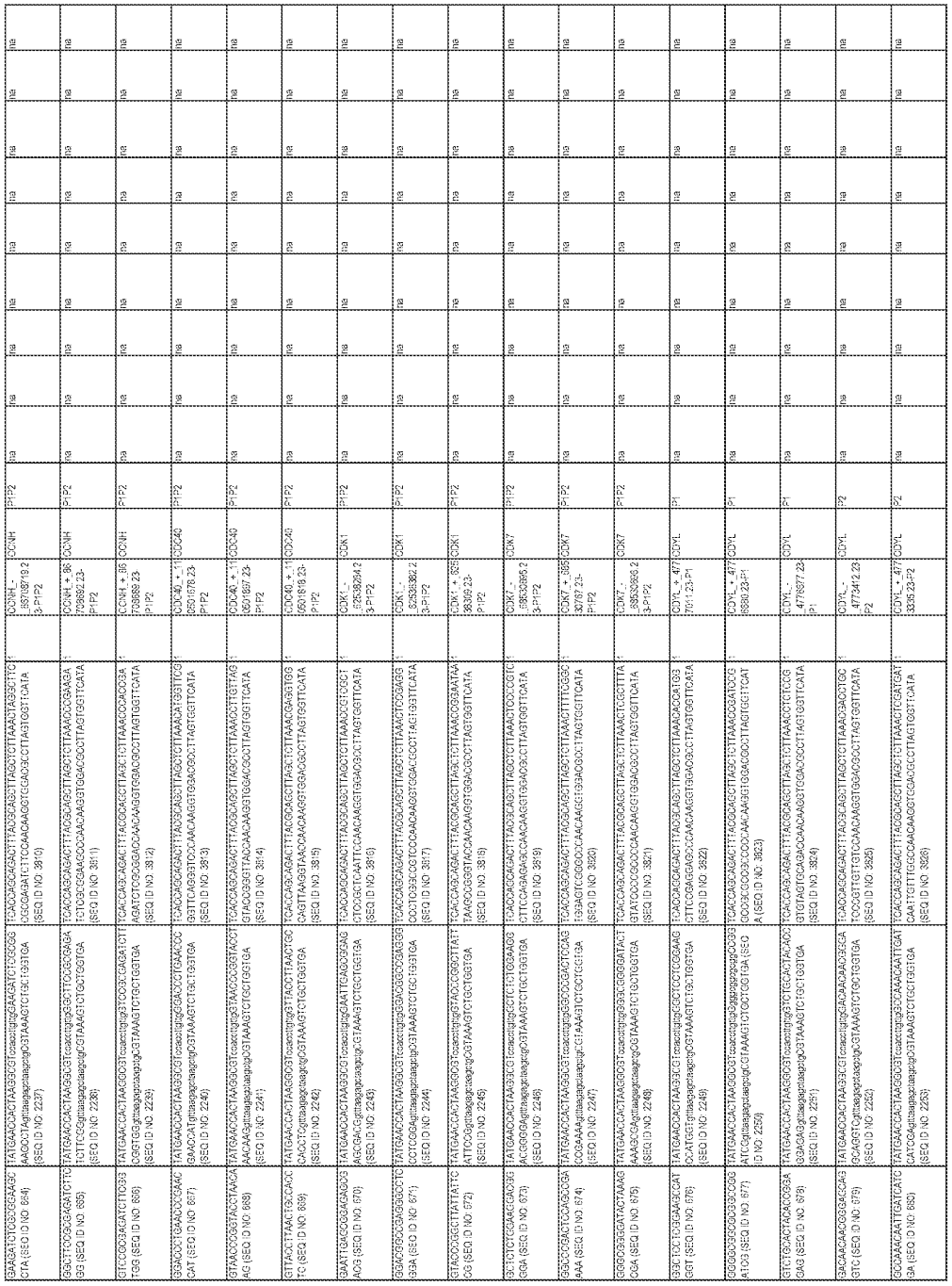


G9C1TGCCACCACCGAC (SEQ ID NO: 630)	TATGAACCACTAAGGCGTcaacttgtgGCGTTCCCCACCC AGA (SEQ ID NO: 2203)	TCACCAGCAGAGTTTACGAGCAGCTTAGCTCTTAAACTCTGTGTG 3G1CTCCGGTGAAGTCCGAGTGCTTAGTGCTTCAATGTGGTTCAT A (SEQ ID NO: 3778)	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAJTGTATTCGGGCCTTG GAC (SEQ ID NO: 631)	TATGAACCACTAAGGCGTcaacttgtgGCTGTATTCGGGC GCCTTGGAGgttaagagctaagagtgCGTAAAGTCTCGCTCGTCATA (SEQ ID NO: 2204)	TCACCAGCAGAGTTTACGAGCAGCTTAGCTCTTAAACTCTGTGTG 3GCCGAATACAGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTCGTTCATA (SEQ ID NO: 3777)	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGGTTCTGCCGGCTGT AAT (SEQ ID NO: 632)	TATGAACCACTAAGGCGTcaacttgtgGGTTCCTCGCGG TCTGTATTgttaagagctaagagtgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2205)	TCACCAGCAGAGTTTACGAGCAGCTTAGCTCTTAAACAATACAGC CCGGCAGGAACCCCAAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3779)	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTTCTGTAGACTGGTAGC GTG (SEQ ID NO: 633)	TATGAACCACTAAGGCGTcaacttgtgGTTCTGTAGACTGG TAGCGGTCgttaagagctaagagtgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2206)	TCACCAGCAGAGTTTACGAGCAGCTTAGCTCTTAAACTGG CCAGTCTAGAGCACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3779)	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCATTTAGCCACATGGG AA (SEQ ID NO: 634)	TATGAACCACTAAGGCGTcaacttgtgGCCATTTAGCCACA TGGGTAAgttaagagctaagagtgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2207)	TCACCAGCAGAGTTTACGAGCAGCTTAGCTCTTAAACTTGCCATG TGGCTAAATGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3780)	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCTTGCGCTCACTTCC GCC (SEQ ID NO: 635)	TATGAACCACTAAGGCGTcaacttgtgGCTTGCGCTCACT TCCGCCgttaagagctaagagtgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2208)	TCACCAGCAGAGTTTACGAGCAGCTTAGCTCTTAAACGGCGGA GTCAAGCGCCAAGCCCAACAAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3781)	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGTGCGGCTCAACGCCAG CCG (SEQ ID NO: 636)	TATGAACCACTAAGGCGTcaacttgtgCggcggcTCAACGCC AGCCGgttaagagctaagagtgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2209)	TCACCAGCAGAGTTTACGAGCAGCTTAGCTCTTAAACCCGCTCCG GGTTGAGCCTGCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTCGTTCATA (SEQ ID NO: 3782)	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGCGAAGGCTGGTTAG GTG (SEQ ID NO: 637)	TATGAACCACTAAGGCGTcaacttgtgGCGCGAAGGCTGG TTAGGTGgttaagagctaagagtgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2210)	TCACCAGCAGAGTTTACGAGCAGCTTAGCTCTTAAACGCGTTAG CCAACGCTCGGCGCAACAACGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3783)	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAAATGGGTTCCGGGCCT CCG (SEQ ID NO: 638)	TATGAACCACTAAGGCGTcaacttgtgGGAATGGGTTCCG GGCCTCCGgttaagagctaagagtgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2211)	TCACCAGCAGAGTTTACGAGCAGCTTAGCTCTTAAACCGGGAGGCC CCGGAACCCATTCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTCGTTCATA (SEQ ID NO: 3784)	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCCGCCGTGACGTTAG AAT (SEQ ID NO: 639)	TATGAACCACTAAGGCGTcaacttgtgGGCCGCCGTGACG TTAGAATgttaagagctaagagtgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2212)	TCACCAGCAGAGTTTACGAGCAGCTTAGCTCTTAAACGATTCGTAGGG CACCTGCCCGGCGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3785)	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCGGCGGGCGTGTAAAC AAA (SEQ ID NO: 640)	TATGAACCACTAAGGCGTcaacttgtgGCCGGCGGGCGTG TAAACAAAgttaagagctaagagtgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2213)	TCACCAGCAGAGTTTACGAGCAGCTTAGCTCTTAAACTTTGTTTA CACTCGCCCGCGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTCGTTCATA (SEQ ID NO: 3786)	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGGCGGTCCGGGCGGGG TGAC (SEQ ID NO: 641)	TATGAACCACTAAGGCGTcaacttgtgGgcggcggcggcggcggg cgttaagagctaagagtgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2214)	TCACCAGCAGAGTTTACGAGCAGCTTAGCTCTTAAACGTTCAGCC GCCCGGAACCGCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCAT A (SEQ ID NO: 3787)	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCTTCTCGCGCGGTGAC TGG (SEQ ID NO: 642)	TATGAACCACTAAGGCGTcaacttgtgGCTTCTCGCGCGG TGACgttaagagctaagagtgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2215)	TCACCAGCAGAGTTTACGAGCAGCTTAGCTCTTAAACCCACGTCG CCGGCGCGGACCCCAAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3788)	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCCATGGAGGTCGCCAGC TGT (SEQ ID NO: 643)	TATGAACCACTAAGGCGTcaacttgtgGCCATGGAGGTCG CCAGCTGTgttaagagctaagagtgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2216)	TCACCAGCAGAGTTTACGAGCAGCTTAGCTCTTAAACGACAGGTG GCAGCTCCATGGGCAACAAGGTGGACGCCTTAGTTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3789)	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAACAACTGAAGCCCGAGC CCG (SEQ ID NO: 644)	TATGAACCACTAAGGCGTcaacttgtgGGAACAACTGAAGC CCGAGCCCgttaagagctaagagtgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2217)	TCACCAGCAGAGTTTACGAGCAGCTTAGCTCTTAAACCCGGGCCCG GGTTGTTCAGTTGTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3790)	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTCGGTCCCCCAAGTAAG TCG (SEQ ID NO: 645)	TATGAACCACTAAGGCGTcaacttgtgGTCGGTCCCCAAG TAAGTCGgttaagagctaagagtgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2218)	TCACCAGCAGAGTTTACGAGCAGCTTAGCTCTTAAACTCGACCAG TTGGGCCGACCACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3791)	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAAGGGAGTATTATCGGGC TGT (SEQ ID NO: 646)	TATGAACCACTAAGGCGTcaacttgtgGAGGGAGTATTATC GGGCTGTgttaagagctaagagtgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2219)	TCACCAGCAGAGTTTACGAGCAGCTTAGCTCTTAAACGAAGGGC ATTATATACTGCCTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTCGTTCATA (SEQ ID NO: 3792)	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na

【表４１－１２】

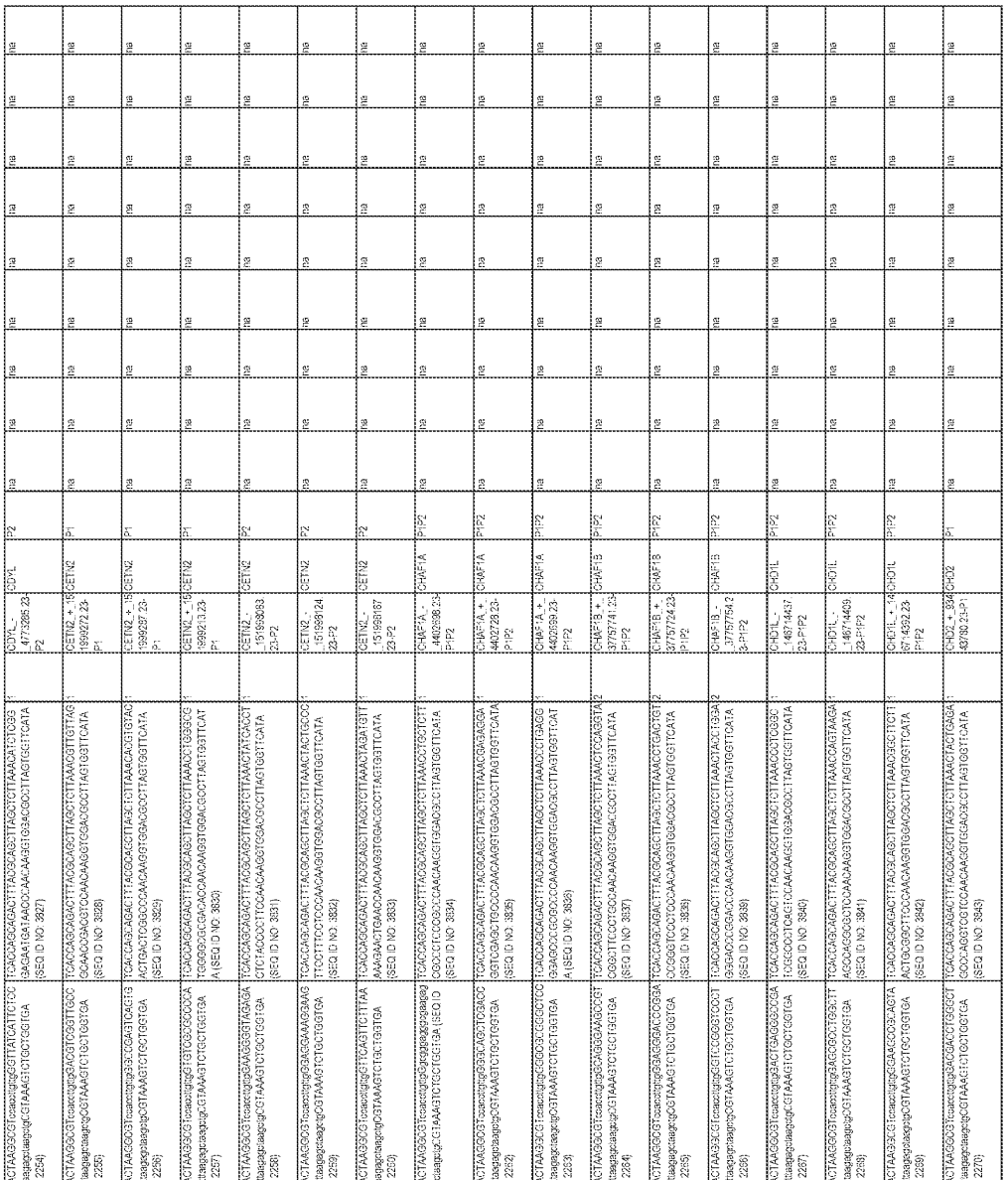
GCCTGCGCCCGCGGCCGGTG (SEQ ID NO: 647)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCCTgcgcccgcggccggtggtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2220)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCACCGGCCGCGGGCGCAGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3793)	1	CBX6_-_39268249.23-P1P2	CBX6	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGGGCGCAGGGAGTATTAT (SEQ ID NO: 648)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGcgggcgcAGGGAGTATTATgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2221)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACATAATACTCCCTGCGCCCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3794)	1	CBX6_+_39268216.23-P1P2	CBX6	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGCGTGCGCGCCCGGACGA (SEQ ID NO: 649)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGcgcgtgcgcgcccggGACGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2222)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCGTCCGGGCGCGCACGCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3795)	1	CBX7_+_39548552.23-P1P2	CBX7	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCTGTCAGCCATCGGCGAGC (SEQ ID NO: 650)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCTGTCAGCCATCGGCGAGCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2223)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGCTCGCCGATGGCTGACAGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3796)	1	CBX7_+_39548421.23-P1P2	CBX7	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGACGGGAGGGACCCACTG (SEQ ID NO: 651)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGACGGGAGGGACCCCACTGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2224)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCAGTGGGGTCCCTCCCGTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3797)	1	CBX7_-_39548350.23-P1P2	CBX7	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGACTCGCCGCTTCCCCCT (SEQ ID NO: 652)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGACTCGCCGCTTCCCCCTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2225)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACAGGGGGAAGCGGCGAGTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3798)	1	CBX8_-_77770821.23-P1P2	CBX8	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGGAAGCGGCGAGTCAACA (SEQ ID NO: 653)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGGAAGCGGCGAGTCAACAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2226)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTGTTGACTCGCCGCTTCCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3799)	1	CBX8_+_77770793.23-P1P2	CBX8	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTGCTCCTGGAAGCGGCCAA (SEQ ID NO: 654)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTGCTCCTGGAAGCGGCCAAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2227)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTTGGCCGCTTCCAGGAGCACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3800)	1	CBX8_+_77770815.23-P1P2	CBX8	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCTGCTCTGTAGGAGGAGGG (SEQ ID NO: 655)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCTGCTCTGTAGGAGGAGGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2228)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCCTCCTCCTACAGAGCAGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3801)	1	CCDC58_+_122101827.23-P1P2	CCDC58	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCCAATCACCGCGGAGCAA (SEQ ID NO: 656)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCCAATCACCGCGGAGCAAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2229)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTTGCTCCGCGGTGATTGGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3802)	1	CCDC58_-_12210212123-P1P2	CCDC58	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTCGCCGAGTTCCAGGTGAT (SEQ ID NO: 657)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTCGCCGAGTTCCAGGTGATgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2230)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACATCACCTGGAACTCGGCGACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3803)	1	CCDC58_+_122102012.23-P1P2	CCDC58	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAAGATAACGACGGGAAGAG (SEQ ID NO: 658)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAAGATAACGACGGGAAGAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2231)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTCTTCCCGTCGTTATCTTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3804)	1	CCNA1_-_37006672.23-P1P2	CCNA1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCACATAGAAAGATAACGAC (SEQ ID NO: 659)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCACATAGAAAGATAACGACgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2232)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGTCGTTATCTTTCTATGTGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3805)	1	CCNA1_-_37006664.23-P1P2	CCNA1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTCTCAGCTGGGAAGGACCG (SEQ ID NO: 660)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTCTCAGCTGGGAAGGACCGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2233)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGGTCCTTCCCAGCTGAGACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3806)	1	CCNA1_-_37006844.23-P1P2	CCNA1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCCGCCAGCGCGGTGTAGG (SEQ ID NO: 661)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCCGCCAGCGCGGTGTAGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2234)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCTACACCGCGCTGGCGGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3807)	1	CCNE1_-_30302934.23-P1P2	CCNE1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCGGCCGCCAGCGCGGTGT (SEQ ID NO: 662)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCGGCCGCCAGCGCGGTGTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2235)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACACACCGCGCTGGCGGCCGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3808)	1	CCNE1_-_30302931.23-P1P2	CCNE1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTCCGCCGCGGACAAGACCC (SEQ ID NO: 663)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTCCGCCGCGGACAAGACCCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2236)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGGGTCTTGTCCGCGGCGGACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3809)	1	CCNE1_-_30303059.23-P1P2	CCNE1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na

【表４１－１３】



GAAGATCTGTGGCGAAGC CTA (SEQ ID NO: 664)	TTATGAAGCAGTAAGTGCGTcaacttgtgGAAGATCTCTGGGG AAGGCTAgttaagagctaagcgtGTTAAAGTCTGCTTGTTGA (SEQ ID NO: 2237)	TCAGCAGGAGAGTTTAGGAGATGCTTTAGGTCTTAAAGCTAGGCTTC CGCGAGATCTTCCAAGAAGGTCGAGGCCTTATGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3810)	CCNH_-_18078219.23-P1P2	CCNH	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTCTGCGTAGTAGTCTTCTG TGG (SEQ ID NO: 665)	TTATGAACCACTAAGGCGTcaacttgtgGTCCAGCAATCTTT TCTTCGGttaagagctaagcgtGTTAAAGTCTGCTTGTTGA (SEQ ID NO: 2238)	TCAGCAGGAGAGTTTAGGAGATGCTTTAGCTCTTAAAGCCAGCGA CTCTGCGGttaagagctaagcgtGTTAAAGTCTGCTTGTTGA (SEQ ID NO: 3811)	CCNH_+_86739862.23-P1P2	CCNH	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
CTCCGCGAGAATCTTCGTG TGG (SEQ ID NO: 666)	TTATGAACCACTAAGGCGTcaacttgtgGTCCAGCAATCTTT TCTTCGGttaagagctaagcgtGTTAAAGTCTGCTTGTTGA (SEQ ID NO: 2239)	TCACCAGGAGAGTTTAGGAGATGCTTTAGCTCTTAAAGCCAGCGA AGATCTCGGttaagagctaagcgtGTTAAAGTCTGCTTGTTGA (SEQ ID NO: 3812)	CCNH_+_86739888.23-P1P2	CCNH	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGACCCTGAACCCTAAGCC GAT (SEQ ID NO: 667)	TTATGAACCACTAAGGCGTcaacttgtgCCACCCTGTTGAACCC GGTTCAGttaagagctaagcgtGTTAAAGTCTGCTTGTTGA (SEQ ID NO: 2240)	TCACCAGGAGAGTTTAGGAGATGCTTTAGCTCTTAAAGCATTGGTT CGTCCAGttaagagctaagcgtGTTAAAGTCTGCTTGTTGA (SEQ ID NO: 3813)	CDC40_+_11650178.23-P1P2	CDC40	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTTAACCCGGTTACCTTAACA AAG (SEQ ID NO: 668)	TTATGAACCACTAAGGCGTcaacttgtgTTAACCCGGTTACCTT AACAAGttaagagctaagcgtGTTAAAGTCTGCTTGTTGA (SEQ ID NO: 2241)	TCACCAGGAGAGTTTAGGAGATGCTTTAGCTCTTAAACCTTGTTAG GTTACCGGGTTACCTTAACAAGGTTGGAGCGCCTTAGTTGTTCATA (SEQ ID NO: 3814)	CDC40_+_11650178.23-P1P2	CDC40	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTTACCTTAAACTGTCCACC TC (SEQ ID NO: 669)	TTATGAACCACTAAGGCGTcaacttgtgTTACCTTAAACTGC CACCTCgttaagagctaagcgtGTTAAAGTCTGCTTGTTGA (SEQ ID NO: 2242)	TCACCAGGAGAGTTTAGGAGATGCTTTAGCTCTTAAACCAAGGTTG CACTTAAGGTAACCAAACAAGGTTGGAGCGCCTTAGTTGTTCATA (SEQ ID NO: 3815)	CDK1_-_82538382.23-P1P2	CDK1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAATTGAACGGGAGAGAGG AAG (SEQ ID NO: 670)	TTATGAAGCAGTAAGTGCGTcaacttgtgCAAATTCGAGCGGAAG AAGCGAGCGgttaagagctaagcgtGTTAAAGTCTGCTTGTTGA (SEQ ID NO: 2243)	TCAGCAGGAGAGTTTAGGAGATGCTTTAGCTCTTAAACCTCGTCGCT CTCCGCTCAATTCCAAACAAGGTTGGAGCGCCTTAGTTGTTCATA (SEQ ID NO: 3816)	CDK1_-_82538294.23-P1P2	CDK1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGACGTGCCGAAGGAGCCTC GGA (SEQ ID NO: 671)	TATGAACCACTAAGGCGTcaacttgtgGAGCGCCGAAGGAGC GCCTCGGAgttaagagctaagcgtGTTAAAGTCTGCTTGTTGA (SEQ ID NO: 2244)	TCACCAGGAGAGTTTAGGAGATGCTTTAGCTCTTAAACGTCCGAAGGA GCCTCGGACGGTCCAAGAAGGTTGGAGCGCCTTAGTTGTTCATA (SEQ ID NO: 3817)	CDK1_+_82538382.23-P1P2	CDK1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTTACCCGGCTTATTATTC CG (SEQ ID NO: 672)	TTATGAACCACTAAGGCGTcaacttgtgGTTACCCGGCTTATT ATTCCGgttaagagctaagcgtGTTAAAGTCTGCTTGTTGA (SEQ ID NO: 2245)	TCACCAGGAGAGTTTAGGAGATGCTTTAGCTCTTAAACCGGAATAA TAAGCCGGGTTACCAACAAGGTTGGAGCGCCTTAGTTGTTCATA (SEQ ID NO: 3818)	CDK1_+_82538382.23-P1P2	CDK1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
TGCTGTCTGGAAGCGACTAG GGA (SEQ ID NO: 673)	TTATGAACCACTAAGGCGTcaacttgtgCGTCTCTGTGGAAGG ACGGGGAgttaagagctaagcgtGTTAAAGTCTGCTTGTTGA (SEQ ID NO: 2246)	TCAGCAGGAGAGTTTAGGAGATGCTTTAGCTCTTAAACGTCGCCGTCC CTTCCAAGAGACGCAAACAAGGTTGGAGCGCCTTAGTTGTTCATA (SEQ ID NO: 3819)	CDK7_-_59853865.23-P1P2	CDK7	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCGCCGACTCCAAGCGGA AAA (SEQ ID NO: 674)	TTATGAACCACTAAGGCGTcaacttgtgGGCGCCGACTCCAAG CGGAAAAgttaagagctaagcgtGTTAAAGTCTGCTTGTTGA (SEQ ID NO: 2247)	TCACCAGGAGAGTTTAGGAGATGCTTTAGCTCTTAAACTTTTCGGCC TTGAAGTCCGCGCCCAAACAAGGTTGGAGCGCCTTAGTTGTTCATA (SEQ ID NO: 3820)	CDK7_+_59853293.23-P1P2	CDK7	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGCCGGATACTAAAG CGA (SEQ ID NO: 675)	TTATGAACCACTAAGGCGTcaacttgtgGGGATACTAGTTT AAAGTCGAgttaagagctaagcgtGTTAAAGTCTGCTTGTTGA (SEQ ID NO: 2248)	TCACCAGGAGAGTTTAGGAGATGCTTTAGCTCTTAAACTCGCCTTTTA GTATCGCCGACCCAACAAGGTTGGAGCGCCTTAGTTGTTCATA (SEQ ID NO: 3821)	CDK7_-_59853293.23-P1P2	CDK7	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCTCCTGGAAGCGATCAT GGT (SEQ ID NO: 676)	TTATGAACCACTAAGGCGTcaacttgtgCGCTCCTGTGGAAGC GTCATGGTgttaagagctaagcgtGTTAAAGTCTGCTTGTTGA (SEQ ID NO: 2249)	TCACCAGGAGAGTTTAGGAGATGCTTTAGCTCTTAAAGCGCATGGT CTTCCGAGGAGCCTCAACAAGGTTGGAGCGCCTTAGTTGTTCATA (SEQ ID NO: 3822)	CDYL_+_47760123.P1	CDYL	P1	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGGGCGGCGGCGGCGGG ATCG (SEQ ID NO: 677)	TTATGAACCACTAAGGCGTcaacttgtgGgggcgggcggcgGCGG TTATGCTGGTTgttaagagctaagcgtGTTAAAGTCTGCTTGTTGA (SEQ ID NO: 2250)	TCACCAGGAGAGTTTAGGAGATGCTTTAGCTCTTAAACCGATCGCC GCCGCCGCCGCCCAACAAGGTTGGAGCGCCTTAGTTGTTCAT A (SEQ ID NO: 3823)	CDYL_-_47760123.P1	CDYL	P1	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTCTGCGACTACACCGGGA GAG (SEQ ID NO: 678)	TTATGAACCACTAAGGCGTcaacttgtgTCTGCGACTACACCG GGAGAGgttaagagctaagcgtGTTAAAGTCTGCTTGTTGA (SEQ ID NO: 2251)	TCACCAGGAGAGTTTAGGAGATGCTTTAGCTCTTAAACCTCTCCCG GTGTAGTCGCAGACGCAACAAGGTTGGAGCGCCTTAGTTGTTCATA (SEQ ID NO: 3824)	CDYL_-_47760123.P1	CDYL	P1	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GACAACGAAGGGAGCGAAG GTC (SEQ ID NO: 679)	TTATGAACCACTAAGGCGTcaacttgtgCGACGAACAAGGGAG CGAGTCgttaagagctaagcgtGTTAAAGTCTGCTTGTTGA (SEQ ID NO: 2252)	TCACCAGGAGAGTTTAGGAGATGCTTTAGCTCTTAAACGTCGCCGTT CTCCGCTTCGTCCAACAAGGTTGGAGCGCCTTAGTTGTTCATA (SEQ ID NO: 3825)	CDYL_-_47734123.P2	CDYL	P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
CCCAAAGCAATTGATCATC GA (SEQ ID NO: 680)	TTATGAACCACTAAGGCGTcaacttgtgCCAAAGCAATTCGAT CATCGAgttaagagctaagcgtGTTAAAGTCTGCTTGTTGA (SEQ ID NO: 2253)	TCACCAGGAGAGTTTAGGAGATGCTTTAGCTCTTAAACTTCGATCGAT CAATTCGTTTGTCGCCAACAAGGTTGGAGCGCCTTAGTTGTTCATA (SEQ ID NO: 3826)	CDYL_+_47733335.23-P2	CDYL	P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na

【表４１－１４】

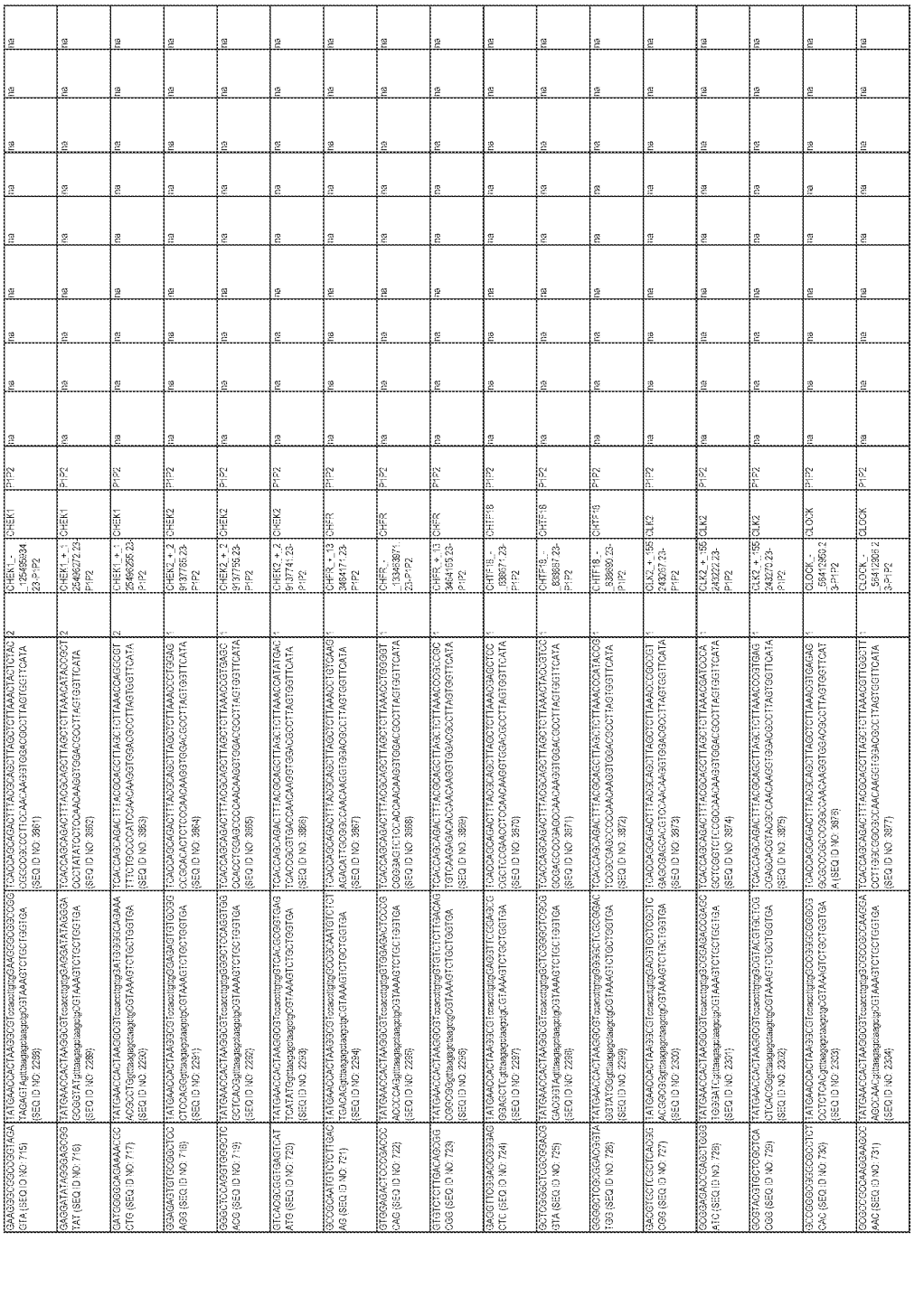


GSTTATCATTGTCCGAG	TTATGAAGCACTAAG3GTGtccacctgtgGSTTATCATTGTCC	TCAGCAGGAGAGTTTAGGAGCAGTTAAGACATCTGG3	1	CCDYL_-_47732852	P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
AT (SEQ ID NO: 2811)	CG3AGATgttaaggcgcaagtgtCGTAAAGTGTCCTGGTGA	23-P2																							
(SEQ ID NO: 2254)	(SEQ ID NO: 3927)																								
GACGTCCTGTTGCCTAACA	TATGAACCACTAAG3GTGtccacctgtgGACGTCCTGTTGCC	TCACCAGCAGAGTTTAGCAGCAGTTAAGGTTCTTAAACGTTAGG	1	CCETN2_+_15992272 23-P1	P1	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
AC (SEQ ID NO: 692)	TAACGACgttaaggcgcaagtgtCGTAAAGTCTCCTGGTGA	CCAACCAAGGTCCAACAAGGTCCAGCCCCTTAGTGGTTCATA																							
	(SEQ ID NO: 2255)	(SEQ ID NO: 3928)																							
CCCCCCAGTCAGTGTCACA	TATGAACCACTAAG3GTGtccacctgtgCACCCGAATTCACTG	TCACCAGCAGAGTTTAGCAGCAGTTAAGCTTCTTAAACAACTGTGTAG	1	CCETN2_+_15992513 23-P1	P1	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
CGT (SEQ ID NO: 693)	TTACAGTgttaaggcgcaagtgtCGTAAAGTCTCCTGGTGA	ACTGACTCCAGCCCAACAAGGTTCGAGCCCCTTAGTGGTTCATA																							
	(SEQ ID NO: 2256)	(SEQ ID NO: 3929)																							
GTGTTCGCCCCCCAGCCC	TATGAACCACTAAG3GTGtccacctgtgCGTTTCCCCCCCCCA	TCACCAGCAGAGTTTAGCAGCAGTTAAGCTTCTTAAACCTCCCCTG	1	CCETN2_+_15992513 23-P1	P1	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
CAG (SEQ ID NO: 694)	CCACCAAgttaaggcgcaagtgtCGTAAAGTCTCCTGGTGA	TCCCCCAACAAGGTTCGAGCCCCTTAGTGGTTCATA																							
	(SEQ ID NO: 2257)	(SEQ ID NO: 3930)																							
GAAGGGGGTATGAGAGGTG	TATGAACCACTAAG3GTGtccacctgtgGAAGGGGTTAGAGA	TCACCAGCAGAGTTTAGCAGCAGTTAAGCTTCTTAAACTATCAGCCT	1	CCETN2_-_15199868323-P2	P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
ATA (SEQ ID NO: 695)	CGTGATgttaaggcgcaagtgtCGTTAAAGTCTCCTGGTGA	CTCTAGCCCCTTCCAACAAGGTCCGACGCCCTTAGTGGTTCATA																							
	(SEQ ID NO: 2258)	(SEQ ID NO: 3931)																							
GGAGTGAAAGGAAGGGCA	TATGAACCACTAAG3GTGtccacctgtgGGAGGAAAGGAAG3AAG	TCACCAGCAGAGTTTAGCAGCAGTTAAGCTTCTTAAACTACTGCGCG	1	CCETN2_-_15199912423-P2	P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTA (SEQ ID NO: 696)	GCGCAGTgttaaggcgcaagtgtCGTTAAAGTCTCCTGGTGA	TTCCTTTCCTCCCCAACAAGGTTCGAGCGCCTTAGTGGTTCATA																							
	(SEQ ID NO: 2259)	(SEQ ID NO: 3932)																							
GTTCCAGTTCTTTAAGCATC	TATGAACCACTAAG3GTGtccacctgtgGTTCAGTTCTTTAA	TCACCAGCAGAGTTTAGCAGCAGTTAAGCTTCTTAAACTAGATGTT	1	CCETN2_-_15199891673-P2	P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
TA (SEQ ID NO: 697)	CATCTTAgttaaggcgcaagtgtCGTTAAAGTCTCTGGTGA	AAAGAACTGAACCAACAAGGTGCGACGCCTTAGTGGTTCATA																							
	(SEQ ID NO: 2260)	(SEQ ID NO: 3933)																							
GGCGGGAGGGGCGAAGGA	TATGAACCACTAAG3GTGtccacctgtgCgtgggagggagggagtgtg	TCACCAGCAGAGTTTAGCAGCAGTTAAGCTTCTTAAACCTGCTCTT	1	CHAF1A_-_1462598223-P1P2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCAG (SEQ ID NO: 698)	gagcttaaggcgcaagtgtCGTAAAGTCTCCTGGTGA (SEQ ID	CGCCTCTCCCGCGCCAACAAGGTTCGAGCGCTTAGTGGTTCATA																							
	NO: 2261)	(SEQ ID NO: 3934)																							
CGGGCAGCTCGACCTCCT	TATGAACCACTAAG3GTGtccacctgtgCGGGCAGCTCGACCC	TCACCAGCAGAGTTTAGCAGCAGTTAAGCTCTTAAACGAGAGCGA	1	CHAF1A_+_44027823-P1P2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
CTC (SEQ ID NO: 699)	TCCTGTCgttaaggcgcaagtgtCGTTAAAGTCTCCTGGTGA	CGTCGAGCTGCCCCCACAAGGTGCGACGCCTTAGTGGTTCATA																							
	(SEQ ID NO: 2262)	(SEQ ID NO: 3935)																							
CGTGCCGCCGCGTACCCTC	TATGAACCACTAAG3GTGtccacctgtgCGTGCCGCCTCCCCC	TCACCAGCAGAGTTTAGCAGCAGTTAAGCTCTTAAACCCGTGAGG	1	CHAF1A_+_44029599 23-P1P2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
AGGG (SEQ ID NO: 700)	CCTCAGgttaaggcgcaagtgtCGTAAAGTCTCCTGGTGA	CGGCGTTCCGTCGCAACAAGGTTCGAGCCCCTTAGTGGTTCAT																							
	(SEQ ID NO: 2263)	(SEQ ID NO: 3936)																							
GCAGGCGAACGCCGTACCT	TATGAACCACTAAG3GTGtccacctgtgGCAGGGAAAGCCGT	TCACCAGCAGAGTTTAGCAGCAGTTAAGCTTCAAGCTCCAAGGTAG	2	CHAF1B_+_37787741 23-P1P2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
G3A (SEQ ID NO: 701)	AGCTGTGAgttaaggcgcaagtgtCGTAAAGTCTCCTGGTGA	CGGCTTCCCGTCGCAACAAGGTGCGACCCCGTTAGTGGTTCATA																							
	(SEQ ID NO: 2264)	(SEQ ID NO: 3937)																							
CGAAGGGAGCCGGAACAGT	TATGAACCACTAAG3GTGtccacctgtgCGAAGGGAACCCGGAA	TCACCAGCAGAGTTTAGCAGCAGTTAAGCTGTTAAACCGTGACTGT	2	CHAF1B_+_37757724 23-P1P2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
CAG (SEQ ID NO: 702)	CACGTCAgttaaggcgcaagtgtCGTTAAAGTCTGGTGGTGA	CCGGGTTCGTCCCAACAAGGTTGGAGGCTTAGTGGTTCATA																							
	(SEQ ID NO: 2265)	(SEQ ID NO: 3938)																							
GGTCCTCGCGTCCCTCGAG	TATGAAGCACTAAG3GTGtccacctgtgCGGTCCGCGGTCCCT	TCAGCAGGAGAGTTTAGGAGCAGTTAAGCTCTTAAACTACCTGTA	2	CHAF1B_-_37757794 23-P1P2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTA (SEQ ID NO: 703)	CTCGAGTgttaaggcgcaagtgtCGTTAAAGTCTGGTGGTGA	CTCGAGCCCCGAGCAACAAGGTGCGACGCCTTAGTGGTTCATA																							
	(SEQ ID NO: 2266)	(SEQ ID NO: 3939)																							
GACTGAGGGGCCGAGCCG	TATGAACCACTAAG3GTGtccacctgtgCGACTGAGGGGCCGA	TCGACCAGGCAGAGTTTAGGAGCAGTTAAGCTCTTAAACCCCTGGGC	1	CHDYL_-_14671443723-P1P2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
ACG (SEQ ID NO: 704)	CCCGAGCGgttaaggcgcaagtgtCGTAAAGTCTCCTGGTGA	TCGTCGCCCTCCAGCTCCAACAAGGTCGAGCCCTTAGTGGTTCATA																							
	(SEQ ID NO: 2267)	(SEQ ID NO: 3940)																							
GAGGCGCCTGGCCTTCGTT	TATGAACCACTAAG3GTGtccacctgtgGAGGCGCTTCGTTAG	TCACCAGCAGAGTTTAGCAGCAGTTAAGCTCTTAAACCAAGTAAGA	1	CHDYL_-_14671440923-P1P2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
TG (SEQ ID NO: 705)	CTTACTGgttaaggcgcaagtgtCGTAAAGTCTCCTGGTGA	ACGCCACGCGGTCCCAACAAGGTGCGACGCCTTAGTGGTTCATA																							
	(SEQ ID NO: 2268)	(SEQ ID NO: 3941)																							
CGGAAGCCGCCAGTAAGAA	TATGAAGCACTAAG3GTGtccacctgtgCGAACGCCGCCAGTAA	TCAGCAGGAGAGTTTAGGAGCAGTTAAGCTCTTAAACGTGCTCTT	1	CHDYL_+_14671676723-P1P2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCC (SEQ ID NO: 706)	AGAAGGCgttaaggcgcaagtgtCGTTAAAGTCTCCTGGTGA	ACTGCGGCCTCCCAACAAGGTGCGACGCCTTAGTGGTTCATA																							
	(SEQ ID NO: 2269)	(SEQ ID NO: 3942)																							
GACGAACTGTGGGTCTGTA	TATGAACCACTAAG3GTGtccacctgtgGACGAACTGTGGGTCTGTA	CCACCAGCAGAGTTTAGTGCAGCAGTTAAGCTTCAGTGAGAA	1	CHDZ_+_89463780215-P1	P1	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTA (SEQ ID NO: 707)	CTTCAGTgttaaggcgcaagtgtCGTTAAAGTCTGGTGGTGA	GCCCAGGTCGTCCAACAAGGTGCGACGCCTTAGTGGTTCATA																							
	(SEQ ID NO: 2270)	(SEQ ID NO: 3943)																							

【表４１－１５】

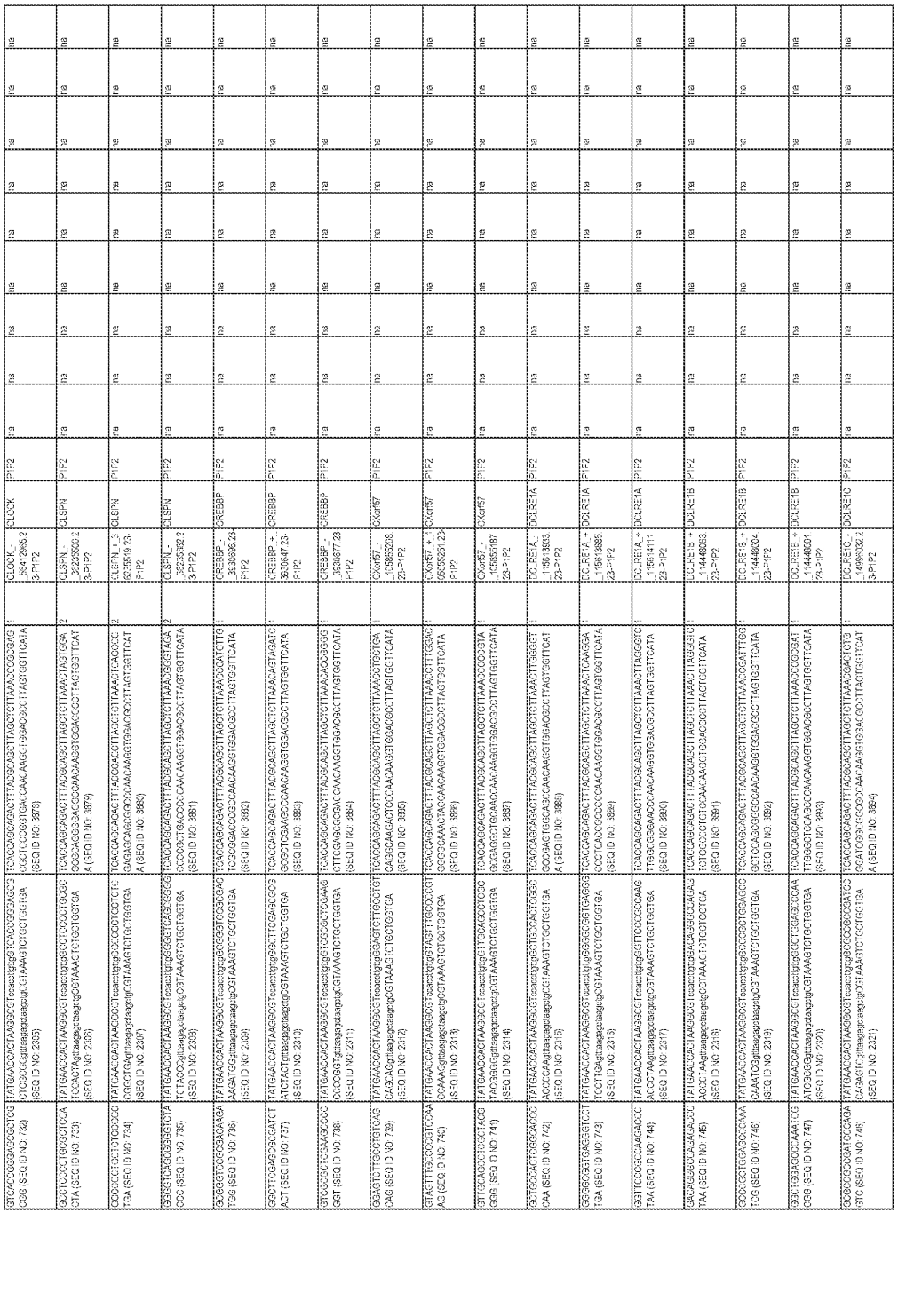
GGCAGAGCGCGCTCTCTCTA (SEQ ID NO: 698)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCAGAGCGCGCTCTCTCTAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2271)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTAGAGAGAGCGCGCTCTGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3844)	1	CHD2_+_93443587.23-P1	CHD2	P1	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGTTGCGTAAAGTGAGGCAA (SEQ ID NO: 699)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGTTGCGTAAAGTGAGGCAAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2272)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTTGCCTCACTTTACGCAACCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3845)	1	CHD2_+_93443615.23-P1	CHD2	P1	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCAACATGGCCTCTTCGCTG (SEQ ID NO: 700)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCAACATGGCCTCTTCGCTggtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2273)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCAGCGAAGAGGCCATGTTGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3846)	1	CHD2_+_93425965.23-P2	CHD2	P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAGGGAGTAAAGCCTAGAG (SEQ ID NO: 701)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGAGGGAGTAAAGCCTAGAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2274)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTCTAGGCTTTACTCCCTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3847)	1	CHD2_-_93426037.23-P2	CHD2	P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTAAAGCCTAGAGAGGAGAC (SEQ ID NO: 702)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTAAAGCCTAGAGAGGAGACgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2275)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGTCTCCTCTCTAGGCTTTACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3848)	1	CHD2_-_93426044.23-P2	CHD2	P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGGATGGCTTCCCCTCTGA (SEQ ID NO: 703)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAGGATGGCTTCCCCTCTGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2276)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCAGAGGGGAAGCCATCCTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3849)	1	CHD3_-_7788142.23-P1P2	CHD3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCTTCCCCTCTGAGGGACG (SEQ ID NO: 704)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCTTCCCCTCTGAGggacggtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2277)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGTCCCTCAGAGGGGAAGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3850)	1	CHD3_-_7788148.23-P1P2	CHD3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTCCTCCTCGTCCCTCAGAG (SEQ ID NO: 705)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGtcctcctcgtccCTCAGAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2278)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTCTGAGGGACGAGGAGGACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3851)	1	CHD3_+_7788131.23-P1P2	CHD3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCGGACCCAGCGCGACCTG (SEQ ID NO: 706)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCCGGACCCAGCGCGACCTGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2279)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCAGGTCGCGCTGGGTCCGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3852)	1	CHD4_+_6716475.23-P1P2	CHD4	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGTCGGCTCCTCTGGGCAA (SEQ ID NO: 707)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGTCGGCTCCTCTGGGCAAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2280)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTTGCCCAGAGGAGCCGACCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3853)	1	CHD4_-_6716355.23-P1P2	CHD4	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTCCGGAGACGCCTGAGGAA (SEQ ID NO: 708)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTCCGGAGACGCCTGAGGAAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2281)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTTCCTCAGGCGTCTCCGGACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3854)	1	CHD4_-_6716389.23-P1P2	CHD4	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGCCGGCCGAGGGTGGCGG (SEQ ID NO: 709)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAGCCGGCCGAGGGTGGCGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2282)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCGCCACCCTCGGCCGGCTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3855)	1	CHD5_-_6240357.23-P1P2	CHD5	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGGCGGCCGAGAGAAAGGG (SEQ ID NO: 710)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAGGCGGCCGAGAGAAAGGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2283)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCCTTTCTCTCGGCCGCCTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3856)	1	CHD5_+_6240253.23-P1P2	CHD5	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGCAGCCGGCCGAGGGTGG (SEQ ID NO: 711)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGCAGCCGGCCGAGGGTGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2284)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCACCCTCGGCCGGCTGCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3857)	1	CHD5_-_6240354.23-P1P2	CHD5	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGGTCCGCCGAGGCCAGGG (SEQ ID NO: 712)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGGTCCGCCGAGGCCAGGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2285)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCCTGGCCTCGGCGGACCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3858)	1	CHD6_-_40246949.23-P1P2	CHD6	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCTGCTGCAGGAGCCATTTT (SEQ ID NO: 713)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCTGCTGCAGGAGCCATTTTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2286)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACAAAATGGCTCCTGCAGCAGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3859)	1	CHD6_+_40246977.23-P1P2	CHD6	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTGAATGGAGCCGGGATGAG (SEQ ID NO: 714)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTGAATGGAGCCGGGATGAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2287)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTCATCCCGGCTCCATTCACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3860)	1	CHD6_+_40246852.23-P1P2	CHD6	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na

【表４１－１６】



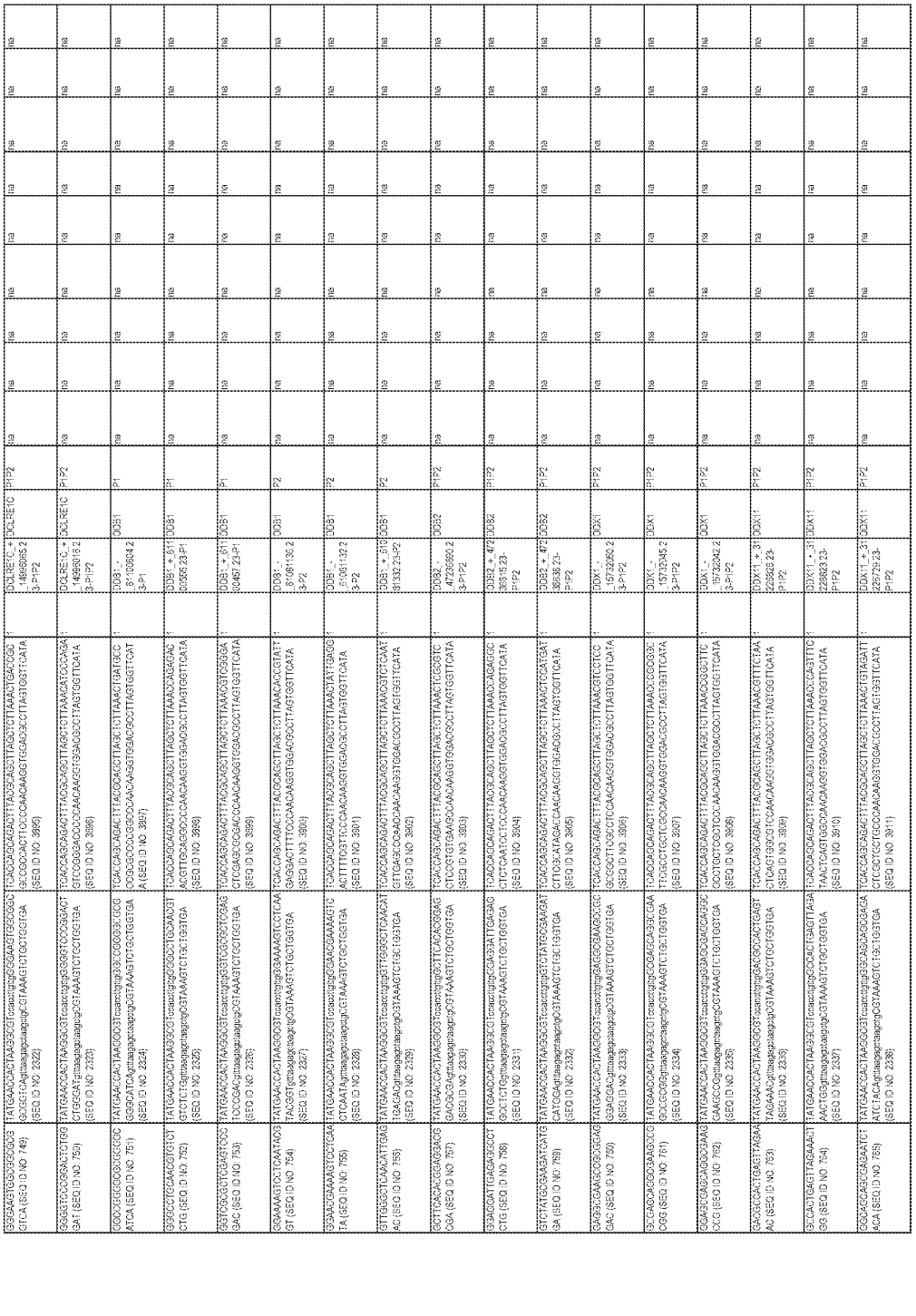
GAAGGGCGCGGCGGTATAGA GTA (SEQ ID NO: 715)	TATGAAGACAGTAAGGTCTcaacttgtgGAAGCGGCGGGCGGG TAGAGTAgtttaaagtaaagtagtgtGTTAAAGTCTGCTTGGTGA (SEQ ID NO: 2286)	TCGACAAGCAGAGTTTAGGACAGTTAGTCTTAAACTACTCTATAG TCGCGCGTCCCTTCCAACAAGTGCAGCCTTAGTGCTTCATA (SEQ ID NO: 2661)	CHEK1_-_125486034 23-P1P2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGGATATATGGGAACGCGG TAT (SEQ ID NO: 716)	TATGAACCACTAAGGTCTcaacttgtgGAAGCGATATAGGGA TCCTATATCGTCCACAAGAGTGCAGCCTTAGTGCTTCATA (SEQ ID NO: 2288)	TCACCAAGCAGAGTTTAGGACAGTTAGTCTTAAACATACCGCTT CTCGCGAGCAGGTTCCAACAAGTGCAGCCTTAGTGCTTCATA (SEQ ID NO: 3052)	CHEK1_+_1: 25485272 23-P1P2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAATGGGGCACAAAAACCGC CTG (SEQ ID NO: 717)	TATGAACCACTAAGGTCTcaacttgtgGATTGTGGCGCATGAAA ACGCGTGgttaaagtaaagtagtgtGTTAAAGTCTGCTTGGTGA (SEQ ID NO: 2243)	TCACCAAGCAGAGTTTAGGACAGTTAGTCTTAAACGTTACGCGT TTTCGTGCGCCATCCAACAAGTGCAGCCTTAGTGCTTCATA (SEQ ID NO: 3053)	CHEK1_+_1: 25486255 23-P1P2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTGAGATGTTGCGGGTCC AGG (SEQ ID NO: 718)	TATGAACCACTAAGGTCTcaacttgtgCGATGAGTTGTGCTGGTTGA GCTCACTGgttaaagtaaagtagtgtGTTAAAGTCTGCTTGGTGA (SEQ ID NO: 2291)	TCACCAAGCAGAGTTTAGGACAGTTAGTCTTAAACGTTGAGCC TCGGAACAGTCCTCCAAACAAGGTGCAGCCTTAGTGCTTCATA (SEQ ID NO: 3054)	CHEK2_+_2: 91377955 23-P1P2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGCCTCCAGGTGCGGCTC ACG (SEQ ID NO: 719)	TATGAACCACTAAGGTCTcaacttgtgGGGGCTCCAGGTGCG GCTCACGgttaaagtaaagtagtgtGTTAAAGTCTGCTTGGTGA (SEQ ID NO: 2292)	TCACCAAGCAGAGTTTAGGACAGTTAGTCTTAAACGGTGAGCC TCCACCTCGAGCCGCCAACAAGGTGCAGCCTTAGTGCTTCATA (SEQ ID NO: 3055)	CHEK2_+_2: 91377955 23-P1P2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTCCAGGCGGTTGAGTCCAT ATG (SEQ ID NO: 720)	TATGAACCACTAAGGTCTcaacttgtgGTCAACGCGGGTGAG TCATATGgttaaagtaaagtagtgtGTTAAAGTCTGCTTGGTGA (SEQ ID NO: 2293)	TCACCAAGCAGAGTTTAGGACAGTTAGTCTTAAACCATATGAC TCACCGGCGTGACCAACAAGGTGCAGCCTTAGTGCTTCATA (SEQ ID NO: 3056)	CHEK2_+_2: 91377741 23-P1P2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTCCGCCAATGTCTTGTTGAC TGA (SEQ ID NO: 721)	TATGAACCACTAAGGTCTcaacttgtgCCCCGCAATGTCTTG TTCACAGgttaaagtaaagtaaagtgtCGTTAAAGTCTGCTTGGTGA (SEQ ID NO: 2294)	TCACCAAGCAGAGTTTAGGACAGTTAGTCTTAAACTGTGTCAAG ACACATTCGCGGCCCAACAAGGTGCAGCCTTAGTGCTTCATA (SEQ ID NO: 3057)	CHFR_+_13: 34641705 23-P1P2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTTGTACATCCCGGAGCCC CAG (SEQ ID NO: 722)	TATGAACCACTAAGGTCTcaacttgtgGTGGAGACTCCCGCG AGCCCGAgttaaagtaaagtaaagtgtCGTTAAAGTCTGCTTGGTGA (SEQ ID NO: 2295)	TCACCAAGCAGAGTTTAGGACAGTTAGTCTTAAACGTGGGGT CGGGAACTCTCCACCAAGAAGGTGCAGCCTTAGTGCTTCATA (SEQ ID NO: 3058)	CHFR_-_13349387723-P1P2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTTGTTCTTTGACAGGCAG CGG (SEQ ID NO: 723)	TATGAACCACTAAGGTCTcaacttgtgGTTCTTCTTTGACAG CGGCGGgttaaagtaaagtaaagtgtCGTTAAAGTCTGCTTGGTGA (SEQ ID NO: 2296)	TCACCAAGCAGAGTTTAGGACAGTTAGTCTTAAACCGCCGCGG TGTCAAGACAACCAACAAGGTGCAGCCTTAGTGCTTCATA (SEQ ID NO: 3059)	CHFR_+_13: 34641705 23-P1P2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGGTTCGTGGCAGGGAAG CTC (SEQ ID NO: 724)	TATGAACCACTAAGGTCTcaacttgtgGAGGTTCGGAGGCTC GGAGCGTgttaaagtaaagtaaagtgtCGTTAAAGTCTGCTTGGTGA (SEQ ID NO: 2297)	TCACCAAGCAGAGTTTAGGACAGTTAGTCTTAAAGTAGGTCGC TCGCTCCGAACGTCCAAGAAGGTGCAGCCTTAGTGCTTCATA (SEQ ID NO: 3060)	CHTF18_-_838667 23-P1P2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCTCGGGGCTCGGGGAGCG GTA (SEQ ID NO: 725)	TATGAACCACTAAGGTCTcaacttgtgGCTCGGGGCTCGGGG TCACGTTgttaaagtaaagtaaagtgtCGTTAAAGTCTGCTTGGTGA (SEQ ID NO: 2298)	TCACCAAGCAGAGTTTAGGACAGTTAGTCTTAAACTAGCGTCGC CGCGAGCCCCGAGCCACAACAAGGTGCAGCCTTAGTGCTTCATA (SEQ ID NO: 3061)	CHTF18_+_838667 23-P1P2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
CGGGGCTCGTCGAGACGTA TGG (SEQ ID NO: 726)	TATGAACCACTAAGGTCTcaacttgtgCGGGGCTCGTCGAGAC GTGGTAGgttaaagtaaagtaaagtgtCGTTAAAGTCTGCTTGGTGA (SEQ ID NO: 2299)	TCACCAAGCAGAGTTTAGGACAGTTAGTCTTAAACCCCATACCGG TCCGCTCGAGCCCCCAACAAGGTGCAGCCTTAGTGCTTCATA (SEQ ID NO: 3062)	CHTF18_-_838699 23-P1P2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GACCGTCGCTCCGTCAGGG CGG (SEQ ID NO: 727)	TATGAACCACTAAGGTCTcaacttgtgGACGTCGCTCCGTCA GACGGCGgttaaagtaaagtaaagtgtCGTTAAAGTCTGCTTGGTGA (SEQ ID NO: 2300)	TCACCAAGCAGAGTTTAGGACAGTTAGTCTTAAACCGGCCGCT GAACGGCGACGAGTCCAACAAGGTGCAGCCTTAGTGCTTCATA (SEQ ID NO: 3063)	CLK2_+_155: 2492837 23-P1P2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGGAGGACCGAGCTGGGG ATC (SEQ ID NO: 728)	TATGAACCACTAAGGTCTcaacttgtgGCGGAGGACCGAGCT GGGGATCgttaaagtaaagtaaagtgtCGTTAAAGTCTGCTTGGTGA (SEQ ID NO: 2301)	TCACCAAGCAGAGTTTAGGACAGTTAGTCTTAAACGATCCCCA GCTCGGTCTCCGCCAACAAGGTGCAGCCTTAGTGCTTCATA (SEQ ID NO: 3064)	CLK2_+_155: 2492222 23-P1P2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGTAGGTGGCTCGGCTCA CGG (SEQ ID NO: 729)	TATGAACCACTAAGGTCTcaacttgtgGCGTAGGTGGCTCGG CTCACGGgttaaagtaaagtaaagtgtCGTTAAAGTCTGCTTGGTGA (SEQ ID NO: 2302)	TCACCAAGCAGAGTTTAGGACAGTTAGTCTTAAACGTCTGTGAG CGAGGACGGTACGCCAACAAGGTGCAGCCTTAGTGCTTCATA (SEQ ID NO: 3065)	CLK2_+_155: 2492270 23-P1P2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCGGGGCGCCGCCTCCT CAC (SEQ ID NO: 730)	TATGAACCACTAAGGTCTcaacttgtgGCCGGGGCGCCGCCT CCTCTCACgttaaagtaaagtaaagtgtCGTTAAAGTCTGCTTGGTGA (SEQ ID NO: 2303)	TCACCAAGCAGAGTTTAGGACAGTTAGTCTTAAACGTGAGAAG GCGGCCGGCCCGGCCAACAAGGTGCAGCCTTAGTGCTTCAT A (SEQ ID NO: 3066)	CLOCK_-_56412960 23-P1P2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGGCTCGCGAAGGAAGGC AAC (SEQ ID NO: 731)	TATGAACCACTAAGGTCTcaacttgtgGTGCGCGCCAAGGA AAGCCAAgttaaagtaaagtaaagtgtCGTTAAAGTCTGCTTGGTGA (SEQ ID NO: 2304)	TCACCAAGCAGAGTTTAGGACAGTTAGTCTTAAACGCTTGGCTT CCCTTGGCGCGCCCAACAAGGTGCAGCCTTAGTGCTTCATA (SEQ ID NO: 3067)	CLOCK_-_56412960 23-P1P2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na

【表４１－１７】



GTCACCGGGAACGGGTCG GG (SEQ ID NO: 732)	TATGAACCACTAAGCGTG CTGGCGGgttaagtaagtaggt	TCACCGGGAACGGGTCG	TCACCAGCAGACTTTAG GCTCTTAAACTAGTGGTA (SEQ ID NO: 2305)	CLDCK_-_55412865.2_3-P1P2	CLDCK	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCTCCCCTTCCGTCCA CTA (SEQ ID NO: 733)	TATGAACCACTAAGCGTG CTGGCGGgttaagtaagtaggt	TCACCAGCAGACTTTAG GCTCTTAAACTAGTGGTA (SEQ ID NO: 2306)	TCACCAGCAGACTTTAG GCTCTTAAACTAGTGGGA (SEQ ID NO: 3879)	CLSPN_-_36235502.2_3-P1P2	CLSPN	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCCGCCTGTCTCCCGCC TGA (SEQ ID NO: 734)	TATGAACCACTAAGCGTG CTGGCGGgttaagtaagtaggt	TCACCAGCAGACTTTAG GCTCTTAAACTAGTGGTA (SEQ ID NO: 2307)	TCACCAGCAGACTTTAG GCTCTTAAACTAGTGGAC (SEQ ID NO: 3880)	CLSPN_+_36235502.2_3-P1P2	CLSPN	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTGCCTCACCGGGTCTCA CCC (SEQ ID NO: 735)	TATGAACCACTAAGCGTG CTGGCGGgttaagtaagtaggt	TCACCAGCAGACTTTAG GCTCTTAAACTAGTGGTA (SEQ ID NO: 2308)	TCACCAGCAGACTTTAG GCTCCCGTAGTCAACAAG (SEQ ID NO: 3881)	CLSPN_-_36235502.2_3-P1P2	CLSPN	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGGGTCTCCGCGCACAAGA TGG (SEQ ID NO: 736)	TATGAACCACTAAGCGTG CTGGCGGgttaagtaagtaggt	TCACCAGCAGACTTTAG GCTCTTAAACTAGTGGTA (SEQ ID NO: 2309)	TCACCAGCAGACTTTAG GCTCCCTAGTGGTTCGATA (SEQ ID NO: 3882)	CREBBP_-_39306596.23_P1P2	CREBBP	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCTTCGAAGGCGATCT ACT (SEQ ID NO: 737)	TATGAACCACTAAGCGTG CTGGCGGgttaagtaagtaggt	TCACCAGCAGACTTTAG GCTCTTAAACTAGTGGTA (SEQ ID NO: 2310)	TCACCAGCAAACTTTAG GCTCTTAAACTAGTGGTA (SEQ ID NO: 3883)	CREBBP_+_39306447.23_P1P2	CREBBP	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTCGCGCTCGAAGGCGC GGT (SEQ ID NO: 738)	TATGAACCACTAAGCGTG CTGGCGGgttaagtaggt	TCACCAGCAGACTTTAG GCTCTTAAACTAGTGGTA (SEQ ID NO: 2311)	TCACCAGCAGACTTTAG GCTCGAAGCGGCAACAAG (SEQ ID NO: 3884)	CREBBP_-_39306677.23_P1P2	CREBBP	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAAGTCTTGCCTTGTCAG CAG (SEQ ID NO: 739)	TATGAACCACTAAGCGTG CTGGCGGgttaagtaggt	TCACCAGCAGACTTTAG GCTCTTAAACTAGTGGTA (SEQ ID NO: 2312)	TCACCAGCAGACTTTAG GCTCTTAAACTAGTGAAC (SEQ ID NO: 3885)	CXorf57_-_10686508.23_P1P2	CXorf57	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTAGTTTGACCCGTCCAAT AG (SEQ ID NO: 740)	TATGAACCACTAAGCGTG CTGGCGGgttaagtaggt	TCACCAGCAGACTTTAG GCTCTTAAACTAGTGGTA (SEQ ID NO: 2313)	TCACCAGCAGACTTTAG GCTCCCTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3886)	CXorf57_+_10686291.23_P1P2	CXorf57	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTTTGCAGCCTCGCTAGG GGG (SEQ ID NO: 741)	TATGAACCACTAAGCGTG CTGGCGGgttaagtaggt	TCACCAGCAGACTTTAG GCTCTTAAACTAGTGGTA (SEQ ID NO: 2314)	TCACCAGCAGACTTTAG GCTCGCCGGTTACGTTCGA (SEQ ID NO: 3887)	CXorf57_-_10686516.23_P1P2	CXorf57	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCTGCCACTTCGGCACCC CAA (SEQ ID NO: 742)	TATGAACCACTAAGCGTG CTGGCGGgttaagtaggt	TCACCAGCAGACTTTAG GCTCTTAAACTAGTGGTA (SEQ ID NO: 2315)	TCACCAGCAGACTTTAG GCTCGTCGTTCGTTCGTA (SEQ ID NO: 3888)	DCLRE1A_-_115613933.23_P1P2	DCLRE1A	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGGGCGATTGAGGGTTC TGA (SEQ ID NO: 743)	TATGAACCACTAAGCGTG CTGGCGGgttaagtaggt	TCACCAGCAGACTTTAG GCTCTTAAACTAGTGGTA (SEQ ID NO: 2316)	TCACCAGCAGACTTTAG GCTCGTCGTTCGTTCGTA (SEQ ID NO: 3889)	DCLRE1A_+_115613895.23_P1P2	DCLRE1A	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGTTCCGCGCCAACAGCC TAA (SEQ ID NO: 744)	TATGAACCACTAAGCGTG CTGGCGGgttaagtaggt	TCACCAGCAGACTTTAG GCTCTTAAACTAGTGGTA (SEQ ID NO: 2317)	TCACCAGCAGACTTTAG GCTCGTCGTTCGTTCGTA (SEQ ID NO: 3890)	DCLRE1A_+_115614411.23_P1P2	DCLRE1A	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GACAGGGCCAGAGACGCC TAA (SEQ ID NO: 745)	TATGAACCACTAAGCGTG CTGGCGGgttaagtaggt	TCACCAGCAGACTTTAG GCTCTTAAACTAGTGGTA (SEQ ID NO: 2318)	TCACCAGCAGACTTTAG GCTGGCCCTGTTCAACAAG (SEQ ID NO: 3891)	DCLRE1B_+_114466083.23_P1P2	DCLRE1B	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCCCGCTGGAGGCCCAAA TCG (SEQ ID NO: 746)	TATGAACCACTAAGCGTG CTGGCGGgttaagtaggt	TCACCAGCAGACTTTAG GCTCTTAAACTAGTGGTA (SEQ ID NO: 2319)	TCACCAGCAGACTTTAG GCTCGCCGTTACGTTCGTA (SEQ ID NO: 3892)	DCLRE1B_+_114466304.23_P1P2	DCLRE1B	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTGCTGGAGCCCAAATCG CGG (SEQ ID NO: 747)	TATGAACCACTAAGCGTG CTGGCGGgttaagtaggt	TCACCAGCAGACTTTAG GCTCTTAAACTAGTGGTA (SEQ ID NO: 2320)	TCACCAGCAGACTTTAG GCTGGCCCTGTTCAACAAG (SEQ ID NO: 3893)	DCLRE1B_+_114466501.23_P1P2	DCLRE1B	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGGCCTCGCGATCCCAGA GTC (SEQ ID NO: 748)	TATGAACCACTAAGCGTG CTGGCGGgttaagtaggt	TCACCAGCAGACTTTAG GCTCTTAAACTAGTGGTA (SEQ ID NO: 2321)	TCACCAGCAGACTTTAG GCTCGAGCGTCGCGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTTGGTTCAT A (SEQ ID NO: 3894)	DCLRE1C_-_114866302.23_P1P2	DCLRE1C	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na

【表４１－１８】



G3GGAAGTGGGTGGCGGG (SEQ ID NO: 749)	TATGAAGCACAGTAAGGTCG (SEQ ID NO: 2322)	TCAGCAGGAGAGTTTAGGAGCAGTTAAAGTGAGCGGC (SEQ ID NO: 3895)	DQLRE1C_+ 14896895.2 3-P1P2	DQLRE1C	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGGTGCCGCGAGTCTGTGG (SEQ ID NO: 750)	TATGAACCACTAAGGTCG (SEQ ID NO: 2323)	TCACCAGGAGAGTTTAGGAGCAGTTAAAGTGTCGTAAACATCCCCAGA (SEQ ID NO: 3896)	DQLRE1C_+ 14896815.2 3-P1P2	DQLRE1C	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCCGGCGCCGCCGCCGC (SEQ ID NO: 751)	TATGAACCACTAACGCC (SEQ ID NO: 2324)	TCACCAGCAGCACTTTAGCGCACGTTAGCTGTTAAACTGATGCC (SEQ ID NO: 3897)	DDB1_-_ 81102604.2 3-P1	DDB1	P1	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGCCTTGCAACGGTGTGT (SEQ ID NO: 752)	TATGAACCACTAAGGTCG (SEQ ID NO: 2325)	TCACCAGCAGCAGTTTAGGAGCTGTTAAGTGTCGTTAAACCAGAGAC (SEQ ID NO: 3898)	DDB1_+_611 03565.23-P1	DDB1	P1	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGTGTGGGGTTCGAGTCCC (SEQ ID NO: 753)	TATGAACCACTAAGGTCG (SEQ ID NO: 2326)	TCACCAGCAGCAGTTTAGGAGCAGTTAAGTGTCGTTAAAGGTCGGGA (SEQ ID NO: 3899)	DDB1_+_611 02467.23-P1	DDB1	P1	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAAAAAGTCCTCAATAGG (SEQ ID NO: 754)	TATGAACCACTAAGGTCG (SEQ ID NO: 2327)	TCACCAGCAGCAGTTTAGGAGCGTTAAGTGTCGTTAAACACCGTATT (SEQ ID NO: 3900)	DDB1_-_ 81101138.2 3-P2	DDB1	P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAACCGAAAAGTCCTCAAT (SEQ ID NO: 755)	TATGAACCACTAAGGTCG (SEQ ID NO: 2328)	TCACCAGCAGCAGTTTAGGAGCGTTAAGTGTCGTTAAACTATTGAGCG (SEQ ID NO: 3901)	DDB1_-_ 81101132.2 3-P2	DDB1	P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTTTGGGCTCAACATTGAG (SEQ ID NO: 756)	TATGAACCACTAAGGTCG (SEQ ID NO: 2329)	TCACCAGCAGCAGTTTAGGAGCGTTAAGTGTCGTTAAACGTCTCAACT (SEQ ID NO: 3902)	DDB1_+_810 89132.23-P2	DDB1	P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCTTGACACGCAGGAGGAG (SEQ ID NO: 757)	TATGAACCACTAAGGTCG (SEQ ID NO: 2330)	TCACCAGCAGCAGTTTAGGAGCTTAGCTGTTAAACTCCGCGTC (SEQ ID NO: 3903)	DDB2_-_ 4723860.2 3-P1P2	DDB2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAGGGATTGAGAGGCGCT (SEQ ID NO: 758)	TATGAACCACTAAGGTCG (SEQ ID NO: 2331)	TCAGCAGGAGAGTTTAGGAGCGTTAAGTGTCGTTAAAGCAGAGGGC (SEQ ID NO: 3904)	DDB2_+_472 3691523-P1P2	DDB2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTCTATGGCGAAGATCATG (SEQ ID NO: 759)	TATGAACCACTAAGGTCG (SEQ ID NO: 2332)	TCACCAGCAGCAGTTTAGGAGCGTTAAGTGTCGTTAAACTCCATGAT (SEQ ID NO: 3905)	DDB2_+_472 3553823-P1P2	DDB2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGGAGCGAAGCCGGCGAG (SEQ ID NO: 760)	TATGAACCACTAAGGTCG (SEQ ID NO: 2333)	TCAGCAGGAGAGTTTAGGAGCGTTAAGTGTCGTTAAACGTCCGTCC (SEQ ID NO: 3906)	DDX1_-_ 15732260.2 3-P1P2	DDX1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGAGCAAGCGGCGAAGCCG (SEQ ID NO: 761)	TATGAACCACTAAGGTCG (SEQ ID NO: 2334)	TCACCAGCAGCAGTTTAGGAGCAGTTAAGTGTCGTTAAAGCCGCGGGC (SEQ ID NO: 3907)	DDX1_-_ 15732305.2 3-P1P2	DDX1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAGCCAGCAGGCGAAGGT (SEQ ID NO: 762)	TATGAACCACTAAGGTCG (SEQ ID NO: 2335)	TCAACCAGCAGCAGTTTAGGAGCAGTTAAGTGTCGTTAAACGGCTTC (SEQ ID NO: 3908)	DDX11_+_31 228923.23-P1P2	DDX11	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GACGCCACTGAGTTAGAAT (SEQ ID NO: 763)	TATGAACCACTAAGGTCG (SEQ ID NO: 2336)	TCACCAGCAGCAGTTTAGGAGCTTAGCTGTTAAACGTTTTCTAA (SEQ ID NO: 3909)	DDX11_+_31 228928.23-P1P2	DDX11	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCAGTGAGTTAGAAACGT (SEQ ID NO: 764)	TATGAACCACTAAGGTCG (SEQ ID NO: 2337)	TCAGCAGGAGAGTTTAGGAGCAGTTAAGTGTCGTTAAACGTGTAGATT (SEQ ID NO: 3910)	DDX11_+_31 226823.23-P1P2	DDX11	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
CGCAGCCAGCTGAGAATCT (SEQ ID NO: 765)	TATGAACCACTAAGGTCG (SEQ ID NO: 2338)	TCACCAGCAGCAGTTTAGGAGCAGTTAAGTGTCGTTAAACGTGTAGATT (SEQ ID NO: 3911)	DDX11_+_31 226729.23-P1P2	DDX11	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na

【表４１－１９】

GATCTGCCTAGCTCCCACTA (SEQ ID NO: 766)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGATCTGCCTAGCTCCCACTAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2339)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTAGTGGGAGCTAGGCAGATCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3912)	1	DDX3X_-_41192858.23-P1P2	DDX3X	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCCTCTCACGGGAGAACTG (SEQ ID NO: 767)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCCCTCTCACGGGAGAACTGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2340)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCAGTTCTCCCGTGAGAGGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3913)	1	DDX3X_+_41193418.23-P1P2	DDX3X	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTCCCGTGAGAGGGCCTTCG (SEQ ID NO: 768)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTCCCGTGAGAGGGCCTTCGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2341)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGAAGGCCCTCTCACGGGACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3914)	1	DDX3X_-_41193448.23-P1P2	DDX3X	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAAGCTGCACTACTAGAGAC (SEQ ID NO: 769)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAAGCTGCACTACTAGAGACgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2342)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGTCTCTAGTAGTGCAGCTTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3915)	1	DDX5_-_62502390.23-P1P2	DDX5	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGACCGGTAGAAATGAATG (SEQ ID NO: 770)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAGACCGGTAGAAATGAATGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2343)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCATTCATTTCTACCGGTCTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3916)	1	DDX5_-_62502405.23-P1P2	DDX5	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTGACGGCGAAGCCTTGCGG (SEQ ID NO: 771)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTGACGGCGAAGCCTTGCGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2344)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGCAAGGCTTCGCCGTCACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3917)	1	DDX5_-_62502333.23-P1P2	DDX5	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGTAGCTAGCTGCAAGCAG (SEQ ID NO: 772)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGTAGCTAGCTGCAAGCAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2345)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTGCTTGCAGCTAGCTACGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3918)	1	DDX58_+_32526169.23-P1P2	DDX58	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCTAGCTGCAAGCAGAGGC (SEQ ID NO: 773)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCTAGCTGCAAGCAGAGGCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2346)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGCCTCTGCTTGCAGCTAGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3919)	1	DDX58_+_32526165.23-P1P2	DDX58	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTAGTGAGGCACAGCCTGCG (SEQ ID NO: 774)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTAGTGAGGCACAGCCTGCGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2347)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGCAGGCTGTGCCTCACTACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3920)	1	DDX58_+_32526193.23-P1P2	DDX58	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GACCGTGTGGGCTGTAGTAG (SEQ ID NO: 775)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGACCGTGTGGGCTGTAGTAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2348)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTACTACAGCCCACACGGTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3921)	2	DHX15_+_24586116.23-P1P2	DHX15	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGTTCCGGCCGCACCGTGT (SEQ ID NO: 776)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGTTCCGGCCGCACCGTGTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2349)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACACACGGTGCGGCCGGAACCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3922)	2	DHX15_+_24586128.23-P1P2	DHX15	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTGTGGGCTGTAGTAGCGGG (SEQ ID NO: 777)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTGTGGGCTGTAGTAGCGGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2350)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCCGCTACTACAGCCCACACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3923)	2	DHX15_+_24586112.23-P1P2	DHX15	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGCGGTTGCTGGTTCTGAC (SEQ ID NO: 778)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAGCGGTTGCTGGTTCTGACgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2351)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGTCAGAACCAGCAACCGCTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3924)	1	DHX36_+_154042223.23-P1P2	DHX36	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCCCGGACGCCATTTCCAG (SEQ ID NO: 779)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCCCGGACGCCATTTCCAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2352)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTGGAAATGGCGTCCGGGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3925)	1	DHX36_+_154042240.23-P1P2	DHX36	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGCATCCCGGGCACCTGAA (SEQ ID NO: 780)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGCATCCCGGGCACCTGAAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2353)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTTCAGGTGCCCGGGATGCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3926)	1	DHX36_+_154042029.23-P1P2	DHX36	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGCTCAGAGCTACTCCGGC (SEQ ID NO: 781)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGCTCAGAGCTACTCCGGCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2354)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGCCGGAGTAGCTCTGAGCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3927)	2	DHX8_+_41561345.23-P1P2	DHX8	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCGGGAGCCTTAATCGGGT (SEQ ID NO: 782)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCGGGAGCCTTAATCGGGTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2355)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACACCCGATTAAGGCTCCCGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3928)	2	DHX8_-_41561447.23-P1P2	DHX8	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na

【表４１－２０】

GGCTCTGAGCGCCGGCTGTG (SEQ ID NO: 783)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCTCTGAGCGCCGGCTGTGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2356)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCACAGCCGGCGCTCAGAGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3929)	2	DHX8_-_41561378.23-P1P2	DHX8	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAAACGCACAGCAACTCGCA (SEQ ID NO: 784)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAAACGCACAGCAACTCGCAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2357)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTGCGAGTTGCTGTGCGTTTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3930)	1	DHX9_+_182808499.23-P1P2	DHX9	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGAAGGCCAGAGTCACACA (SEQ ID NO: 785)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAGAAGGCCAGAGTCACACAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2358)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTGTGTGACTCTGGCCTTCTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3931)	1	DHX9_-_182808557.23-P1P2	DHX9	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGCGAAATGGCTCCGACCG (SEQ ID NO: 786)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGCGAAATGGCTCCGACCGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2359)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGGTCGGAGCCATTTCGCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3932)	1	DHX9_+_182808470.23-P1P2	DHX9	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GATGGAGTAACCTGACAGCG (SEQ ID NO: 787)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGATGGAGTAACCTGACAGCGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2360)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGCTGTCAGGTTACTCCATCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3933)	1	DICER1_+_95623701.23-P1P2	DICER1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCAACTGCGGCCCAACGCCA (SEQ ID NO: 788)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCAACTGCGGCCCAACGCCAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2361)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTGGCGTTGGGCCGCAGTTGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3934)	1	DICER1_+_95624055.23-P1P2	DICER1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTAACCTGACAGCGGGGACG (SEQ ID NO: 789)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTAACCTGACAGCGGGGACGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2362)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGTCCCCGCTGTCAGGTTACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3935)	1	DICER1_+_95623695.23-P1P2	DICER1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCAGCTGCCGGACCCAGGTG (SEQ ID NO: 790)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCAGCTGCCGGACCCAGGTGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2363)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCACCTGGGTCCGGCAGCTGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3936)	1	DMAP1_-_44679204.23-P1P2	DMAP1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGCGGCTTTGCGGGGACGG (SEQ ID NO: 791)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGCGGCTTTGCGGGGACGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2364)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCGTCCCCGCAAAGCCGCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3937)	1	DMAP1_-_44679165.23-P1P2	DMAP1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGGAGCCACCGGAGGTCAA (SEQ ID NO: 792)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGGAGCCACCGGAGGTCAAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2365)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTTGACCTCCGGTGGCTCCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3938)	1	DMAP1_+_44679387.23-P1P2	DMAP1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGTTTGGCGCCAAACCCTG (SEQ ID NO: 793)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGTTTGGCGCCAAACCCTGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2366)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCAGGGTTTGGCGCCAAACGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3939)	1	DMC1_+_38966174.23-P1P2	DMC1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCTAACTCGGGCCTAGAACA (SEQ ID NO: 794)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCTAACTCGGGCCTAGAACAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2367)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTGTTCTAGGCCCGAGTTAGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3940)	1	DMC1_-_38966148.23-P1P2	DMC1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCTGACAGGATTCTAACTC (SEQ ID NO: 795)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCTGACAGGATTCTAACTCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2368)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGAGTTAGAATCCTGTCAGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3941)	1	DMC1_-_38966136.23-P1P2	DMC1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCCGGGCCCGGTCAGTCTG (SEQ ID NO: 796)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCCCGGGCCCGGTCAGTCTGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2369)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCAGACTGACCGGGCCCGGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3942)	1	DNA2_-_70231468.23-P1P2	DNA2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGAGCTGTGAGCGGAGAGG (SEQ ID NO: 797)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGAGCTGTGAGCGGAGAGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2370)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCTCTCCGCTCACAGCTCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3943)	1	DNA2_+_70231531.23-P1P2	DNA2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGGCCCGGTCAGTCTGAGG (SEQ ID NO: 798)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGGCCCGGTCAGTCTGAGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2371)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCTCAGACTGACCGGGCCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3944)	1	DNA2_-_70231471.23-P1P2	DNA2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGTACGCGCCGGCATCTCGG (SEQ ID NO: 799)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGTACGCGCCGGCATCTCGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2372)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCGAGATGCCGGCGCGTACCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3945)	1	DNMT1_-_10305582.23-P1P2	DNMT1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na

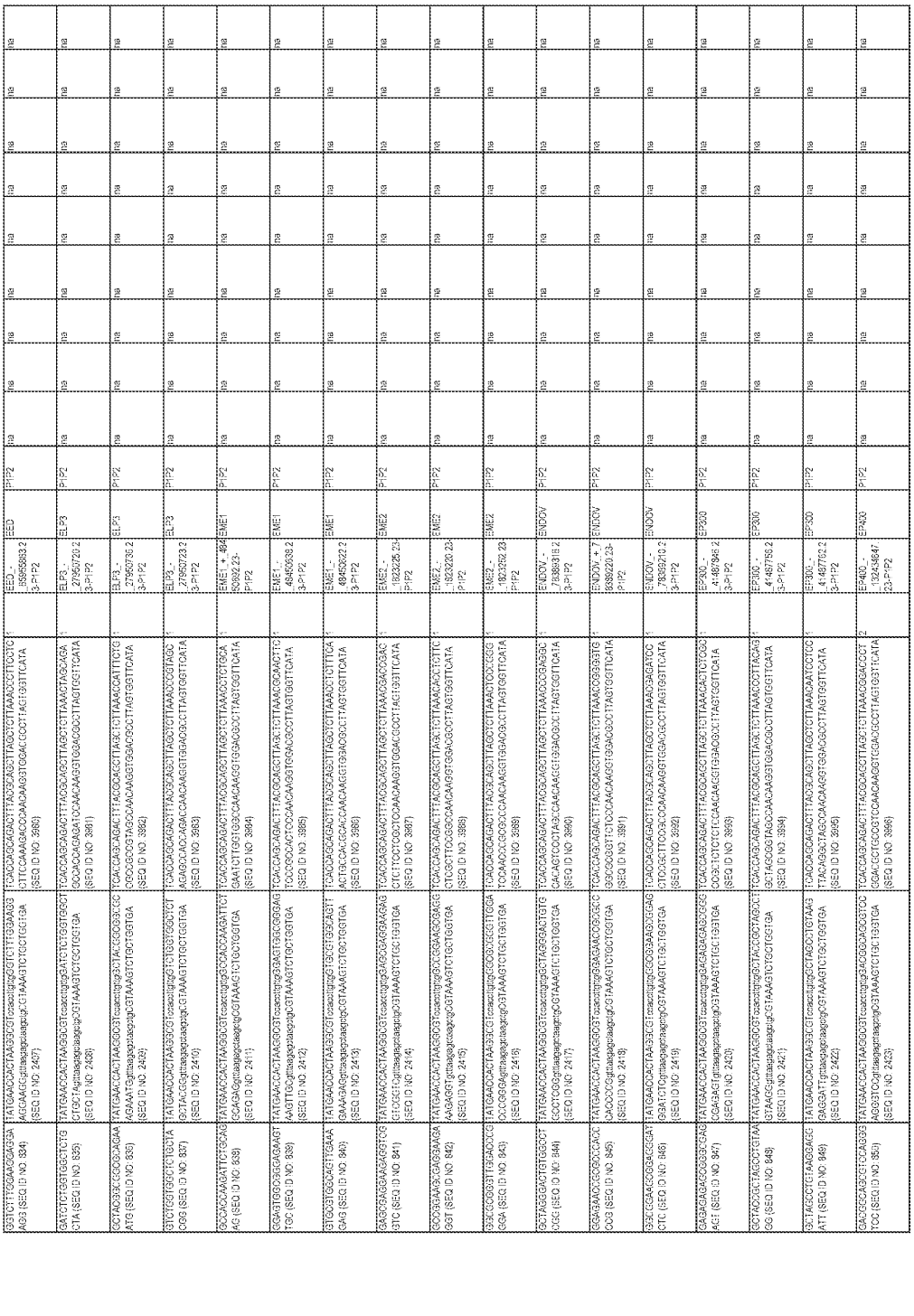
【表４１－２１】

GTCGGAGGCTTCAGCAGACG (SEQ ID NO: 800)	TATGAACCACTAAGGCGTccacctgttgGTCGGAGGCTTCAGCAGACGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2373)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGTCTGCTGAAGCCTCCGACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3946)	1	DNMT1_-_10305597.23-P1P2	DNMT1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTGGCCGGGACGGCCAGTGT (SEQ ID NO: 801)	TATGAACCACTAAGGCGTccacctgttgGTGGCCGGGACGGCCAGTGTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2374)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACACACTGGCCGTCCCGGCCACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3947)	1	DNMT1_-_10305544.23-P1P2	DNMT1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCACTCCTCGAGGGCTCCAG (SEQ ID NO: 802)	TATGAACCACTAAGGCGTccacctgttgGCACTCCTCGAGGGCTCCAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2375)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTGGAGCCCTCGAGGAGTGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3948)	1	DNMT3A_+_25474834.23-ENST00000402667.1	DNMT3A	ENST00000402667.1	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCAAGGCCCCACTCCTCGA (SEQ ID NO: 803)	TATGAACCACTAAGGCGTccacctgttgGCCAAGGCCCCACTCCTCGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2376)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCGAGGAGTGGGGCCTTGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3949)	1	DNMT3A_+_25474843.23-ENST00000402667.1	DNMT3A	ENST00000402667.1	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCCCGCTGGAGGGCCTGGT (SEQ ID NO: 804)	TATGAACCACTAAGGCGTccacctgttgGCCCCGCTGGAGGGCCTGGTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2377)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACACCAGGCCCTCCAGCGGGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3950)	1	DNMT3A_-_25475282.23-ENST000004	DNMT3A	ENST00000402667.1	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCAGCCCTCGAAGCAGCTGG (SEQ ID NO: 805)	TATGAACCACTAAGGCGTccacctgttgGCAGCCCTCGAAGCAGCTGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2378)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCAGCTGCTTCGAGGGCTGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3951)	1	DNMT3B_+_31350536.23-P1	DNMT3B	P1	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCACTCCCGCTGCCCCGTC (SEQ ID NO: 806)	TATGAACCACTAAGGCGTccacctgttgGCCACTCCCGCTGCCCCGTCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2379)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGACGGGGCAGCGGGAGTGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3952)	1	DNMT3B_-_31350213.23-P1	DNMT3B	P1	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCCGGTCCCGTCCGTCGGG (SEQ ID NO: 807)	TATGAACCACTAAGGCGTccacctgttgGGCCGGTCCCGTCCGTCGGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2380)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCCGACGGACGGGACCGGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3953)	1	DNMT3B_+_31350282.23-P1	DNMT3B	P1	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCACCCCGGAGATCAGAGG (SEQ ID NO: 808)	TATGAACCACTAAGGCGTccacctgttgGGCACCCCGGAGATCAGAGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2381)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCTCTGATCTCCGGGGTGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3954)	1	DNMT3B_-_31368274.23-P2	DNMT3B	P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGATAGCCTCCAGGATTGG (SEQ ID NO: 809)	TATGAACCACTAAGGCGTccacctgttgGGGATAGCCTCCAGGATTGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2382)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCAATCCTGGAGGCTATCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3955)	1	DNMT3B_+_31368231.23-P2	DNMT3B	P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTCCGCACCCCGGAGATCAG (SEQ ID NO: 810)	TATGAACCACTAAGGCGTccacctgttgGTCCGCACCCCGGAGATCAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2383)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTGATCTCCGGGGTGCGGACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3956)	1	DNMT3B_-_31368271.23-P2	DNMT3B	P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GACGCTCGTGGTGGATCCAT (SEQ ID NO: 811)	TATGAACCACTAAGGCGTccacctgttgGACGCTCGTGGTGGATCCATgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2384)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACATGGATCCACCACGAGCGTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3957)	1	DNTT_+_98064251.23-P1P2	DNTT	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCACCAGATGGGCCAGCCAG (SEQ ID NO: 812)	TATGAACCACTAAGGCGTccacctgttgGCACCAGATGGGCCAGCCAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2385)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTGGCTGGCCCATCTGGTGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3958)	1	DNTT_-_98064235.23-P1P2	DNTT	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTTCTTCCGAGGGCTCAAGT (SEQ ID NO: 813)	TATGAACCACTAAGGCGTccacctgttgGTTCTTCCGAGGGCTCAAGTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2386)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACACTTGAGCCCTCGGAAGAACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3959)	1	DNTT_+_98064273.23-P1P2	DNTT	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCATGTTGCGACTCCTGGTG (SEQ ID NO: 814)	TATGAACCACTAAGGCGTccacctgttgGCATGTTGCGACTCCTGGTGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2387)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCACCAGGAGTCGCAACATGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3960)	1	DPF2_-_65101520.23-P1	DPF2	P1	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCTGCGCGCTGCGGACTGTG (SEQ ID NO: 815)	TATGAACCACTAAGGCGTccacctgttgGCTGCGCGCTGCGGACTGTGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2388)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCACAGTCCGCAGCGCGCAGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3961)	1	DPF2_-_65101325.23-P1	DPF2	P1	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCTTCTCGGCCCGAGGCAG (SEQ ID NO: 816)	TATGAACCACTAAGGCGTccacctgttgGGCTTCTCGGCCCGAGGCAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2389)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTGCCTCGGGCCGAGAAGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3962)	1	DPF2_-_65101346.23-P1	DPF2	P1	na	na	na	na	na	na	na	na	na

【表４１－２２】

GCAGGATGGCAGTAGTTTAG (SEQ ID NO: 817)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCAGGATGGCAGTAGTTTAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2390)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTAAACTACTGCCATCCTGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3963)	1	DPF2_-_65108928.23-P2	DPF2	P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCAGTACCTGACAATAATCA (SEQ ID NO: 818)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCAGTACCTGACAATAATCAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2391)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTGATTATTGTCAGGTACTGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3964)	1	DPF2_+_65109171.23-P2	DPF2	P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGTCACAGGAAACTCGCCC (SEQ ID NO: 819)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGTCACAGGAAACTCGCCCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2392)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGGGCGAGTTTCCTGTGACCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3965)	1	DPF2_+_65108993.23-P2	DPF2	P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAAAGCCAGGCTACTACCGC (SEQ ID NO: 820)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAAAGCCAGGCTACTACCGCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2393)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGCGGTAGTAGCCTGGCTTTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3966)	2	DROSHA_-_31532156.23-P1P2	DROSHA	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GACCGCAGGTACCAAGACAG (SEQ ID NO: 821)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGACCGCAGGTACCAAGACAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2394)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTGTCTTGGTACCTGCGGTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3967)	2	DROSHA_-_31532170.23-P1P2	DROSHA	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCTCCGGAACAGGAAACCGA (SEQ ID NO: 822)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCTCCGGAACAGGAAACCGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2395)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCGGTTTCCTGTTCCGGAGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3968)	2	DROSHA_-_31532204.23-P1P2	DROSHA	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAACAGGGCTTGACAGCGCG (SEQ ID NO: 823)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAACAGGGCTTGACAGCGCGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2396)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGCGCTGTCAAGCCCTGTTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3969)	1	DTL_+_212208875.23-P1P2	DTL	P1P2	INTS7_+_212208875.23-P1P2	INTS7	P1P2	na	na	na	na	na	na
GGACAAACCGCGGGGTGACC (SEQ ID NO: 824)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGACAAACCGCGGGGTGACCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2397)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGGTCACCCCGCGGTTTGTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3970)	1	DTL_+_212208907.23-P1P2	DTL	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTTACAGTGGCGGGAGTTGG (SEQ ID NO: 825)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTTACAGTGGCGGGAGTTGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2398)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCAACTCCCGCCACTGTAACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3971)	1	DTL_-_212209129.23-P1P2	DTL	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGGAGACCACCGGGGGAAG (SEQ ID NO: 826)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAGGAGACCACCGGGGGAAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2399)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTTCCCCCGGTGGTCTCCTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3972)	2	DUT_+_48624405.23-P1P2	DUT	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGGCGAGCGAGGAGACCAC (SEQ ID NO: 827)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAGGCGAGCGAGGAGACCACgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2400)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGTGGTCTCCTCGCTCGCCTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3973)	2	DUT_+_48624414.23-P1P2	DUT	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGAGCGAGGAGACCACCGG (SEQ ID NO: 828)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGAGCGAGGAGACCACCGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2401)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCGGTGGTCTCCTCGCTCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3974)	2	DUT_+_48624411.23-P1P2	DUT	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGGCCCGGGTGACAGGCGG (SEQ ID NO: 829)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGcggcccgggtgacaggcgggtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2402)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCGCCTGTCACCCGGGCCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3975)	1	E2F1_-_32274108.23-P1P2	E2F1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCCGCTGCCTGCAAAGTCC (SEQ ID NO: 830)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCCGCTGCCTGCAAAGTCCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2403)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGGACTTTGCAGGCAGCGGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3976)	1	E2F1_-_32274192.23-P1P2	E2F1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTGGCGGCAGGCCTCGGCGA (SEQ ID NO: 831)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTGGCGGCAGGCCTCGGCGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2404)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCGCCGAGGCCTGCCGCCACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3977)	1	E2F1_-_32274146.23-P1P2	E2F1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCTGAAACGTCTTTGGAAGG (SEQ ID NO: 832)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCTGAAACGTCTTTGGAAGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2405)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCTTCCAAAGACGTTTCAGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3978)	1	EED_-_85955876.23-P1P2	EED	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCAGCGGGTCGGAGATCGA (SEQ ID NO: 833)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCAGCGGGTCGGAGATCGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2406)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCGATCTCCGACCCGCTGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3979)	1	EED_-_85955838.23-P1P2	EED	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na

【表４１－２３】

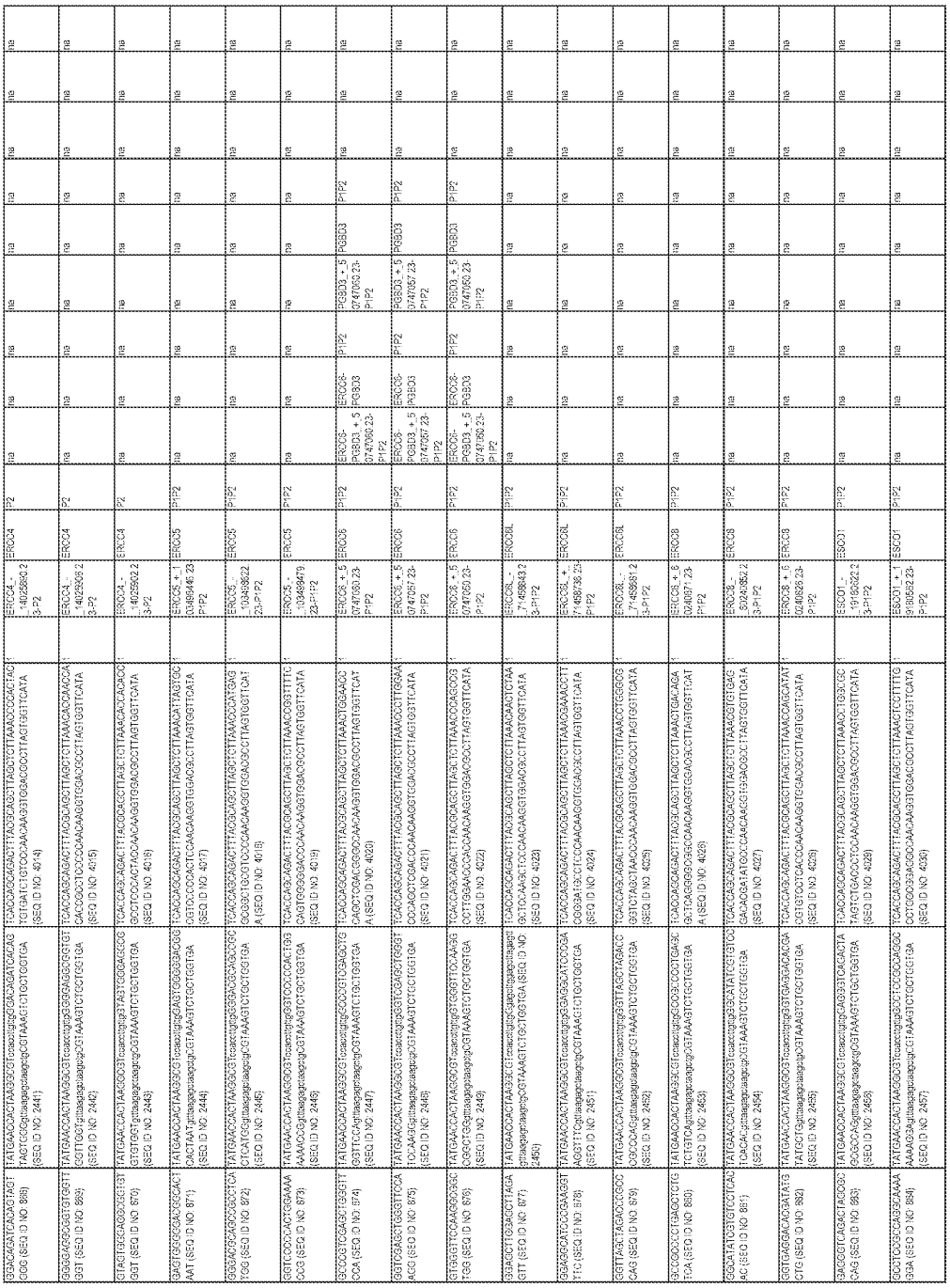


GGTCTTTGGAAGGAGGAGA AGG (SEQ ID NO: 834)	TATGAACACACTAAGGCGTcaacattgcgGGTCTTTGGAAGG AGGTCTTCGAAAGACCCAAACAAGGTGCGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 2407)	TCACAAGCAGACTTTAAGCAGTTAGCTGTCTTAAACCGTTGCTGTC	EED - 85955883.2 3-P1P2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GATCTGTCGTGGTGGCTCTG CTA (SEQ ID NO: 835)	TATGAACACACTAAGGCGTcaacattgcgGATCTCTGGTGGCT CTGCTAgttaagagcgtaagagcgGTAAAGTCTCGTTCGTGA (SEQ ID NO: 2408)	TCACAAGCAGACTTTAAGCAGTTAGCAGCGTTAGTCTTAAACTAGCAGA CGCAAGCACAGATCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3891)	ELP3 - 27950720.2 3-P1P2	ELP3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
CCCTACGTACCGCGCGCTAGAA ATG (SEQ ID NO: 836)	TATGAACCACTAAGGCGTcaacattgcgTACCGCGCGTACGT ACGAATGttaagagcgtaagagcgTCGTAAAGTCTCGTCGTGA (SEQ ID NO: 2409)	TCACCAGCAGACTTTAAGCAGTTAGCAGCGTTAGTCTTAAACCGATTTCGTCG CGCGCGCGTAGCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3892)	ELP3_ - 27950733.2 3-P1P2	ELP3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTCTTCGTGGCTCTGCTCTA CGG (SEQ ID NO: 837)	TATGAACACACTAAGGCGTcaacattgcgTCTTCGTGGCTCT GCTACGttaagagcgtaagagcgTCGTAAAGTCTCGTTCGTGA (SEQ ID NO: 2410)	TCACCAGCAGACTTTAAGCAGTTAGCAGCGTTAGTCTTAAACCGGTTACGA CGAATCTTTGGTGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3893)	EME1 + 494 52932.23- P1P2	EME1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGAGTGGCGTGAGGAGAAGT TGC (SEQ ID NO: 838)	TATGAACCACTAAGGCGTcaacattgcgGAAGTGGCGTGGGAG AAGTTGCgttaagagcgtaagagcgTCGTAAAGTCTCGTCGTGA (SEQ ID NO: 2412)	TCACCAGCAGACTTTAAGCAGTTACGCGCAGCGTTAGTCTTAAACGCAAGTTCG TCGCGCGCAGTCCCAACAAGGTGCGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3895)	EME1 - 49455638.2 3-P1P2	EME1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTGCGTGCGACGTTCGAAA GAG (SEQ ID NO: 840)	TATGAACACACTAAGGCGTcaacattgcgTCGCGTGAGTT GAAAGAGgttaagagcgtaagagcgTCGTAAAGTCTCGTCGTGA (SEQ ID NO: 2413)	TCACCAGCAGACTTTAAGCAGTTAGCAGCGTTAGTCTTAAACGCTCTTTCA ACTGCCACACGCACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3896)	EME1 - 49455222.2 3-P1P2	EME1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGCGAGAAGAGGTGCG GTC (SEQ ID NO: 841)	TATGAACACACTAAGGCGTcaacattgcgAGCGAGAAGAAG GTCGCGTgttaagagcgtaagagcgTCGTAAAGTCTCGTCGTGA (SEQ ID NO: 2414)	TCACCAGCAGACTTTAAGCAGTTAGCAGCGTTAGTCTTAAACGCAGCGAC CTCTTCGCTCGCTCCAAACAAGGTGCGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3897)	EME2 - 18232265.23- P1P2	EME2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCCGTGAAAGCGAGGAAGA TGGT (SEQ ID NO: 842)	TATGAACCACTAAGGCGTcaacattgcgGCCCGTGAAAGCGAGGA TAAGAGGTgttaagagcgtaagagcgTCGTAAAGTCTCGTCGTGA (SEQ ID NO: 2415)	TCACCAGCAGACTTTAAGCAGTTACGCGAAAGCGTTAGTCTTAAACGACCTCGT CTCGCTTCGCGCCAACAAGGTGCGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3898)	EME2 - 18232230.23- P1P2	EME2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCGCGGGGTTGTGAGCCCG GGA (SEQ ID NO: 843)	TATGAACACACTAAGGCGTcaacattgcgGCGCGGGGCGGTTGGGA TCCCGGGAgttaagagcgtaagagcgTCGTAAAGTCTCGTCGTGA (SEQ ID NO: 2416)	TCACCAGCAGACTTTAAGCAGTTACGCGAAGCGTTAGTCTTAAACGCCGGG TCCACACCCGCGCCCACAACGGTGAGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3899)	EME2 - 18232202.23- P1P2	EME2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCTAGGGACTGTGGCGCT CGC (SEQ ID NO: 844)	TATGAACACACTAAGGCGTcaacattgcgGCTAGGGACTGTGG CGCCGTCGgttaagagcgtaagagcgTCGTAAAGTCTCGTCGTGA (SEQ ID NO: 2417)	TCACCAGCAGACTTTAAGCAGTTACGCAGCGTTAGTCTTAAACGCGAGGC CACACGTCCCTATAGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3900)	ENDOV - 7838831.2 3-P1P2	ENDOV	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
CGAGAAACCGCGCGCCAGC CCG (SEQ ID NO: 845)	TATGAACCACTAAGGCGTcaacattgcgGAGAAACCGCGCGC CAGCCCGgttaagagcgtaagagcgTCGTAAAGTCTCGTCGTGA (SEQ ID NO: 2418)	TCACCAGCAGACTTTAAGCAGTTACGCAGCGTTAGTCTTAAACCGGGGTG TGGCCGCGGTCTCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3901)	ENDOV + 7 8838220.23- P1P2	ENDOV	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGCGGAACGCGGGACGGAT CTC (SEQ ID NO: 846)	TATGAACACACTAAGGCGTcaacattgcgGGCGGGAACGCGGG ACGATCTCgttaagagcgtaagagcgTCGTAAAGTCTCGTCGTGA (SEQ ID NO: 2419)	TCACCAGCAGACTTTAAGCAGTTAGCAGCGTTAGTCTTAAACGAGATCCC CTCCGCTTCCGCGCCCAACAAGGTGCGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3902)	ENDOV - 7838821.2 3-P1P2	ENDOV	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGAGAGAGCGGGTCGAG AGT (SEQ ID NO: 847)	TATGAACCACTAAGGCGTcaacattgcgGAGAGAGCGGGTCG AGCGTCTGgttaagagcgtaagagcgTCGTAAAGTCTCGTCGTGA (SEQ ID NO: 2420)	TCACCAGCAGACTTTAAGCAGTTACGCAGCGTTAGTCTTAAACGACTCTCG CGCGTCTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3903)	EP300 - 41487946.2 3-P1P2	EP300	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCTAGCGCTACGCTGTAA GG (SEQ ID NO: 848)	TATGAACCACTAAGGCGTcaacattgcgGGCTAGCGCTACGCT GTAAGGgttaagagcgtaagagcgTCGTAAAGTCTCGTCGTGA (SEQ ID NO: 2421)	TCACCAGCAGACTTTAAGCAGTTACGCAGCGTTAGTCTTAAACGCTTCGCG GCTAGCGGGTAGCCAACAAGGTGCGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3904)	EP300 - 41487786.2 3-P1P2	EP300	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCTAGCGCTGTAAGGAGG ATT (SEQ ID NO: 849)	TATGAACACACTAAGGCGTcaacattgcgGCTAGCGCTGTAAGG AGGGATTgttaagagcgtaagagcgTCGTAAAGTCTCGTCGTGA (SEQ ID NO: 2422)	TCACCAGCAGACTTTAAGCAGTTACGCAGCGTTAGTCTTAAACGACACCCT CTACAGGCTAGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3905)	EP300 - 41487772.2 3-P1P2	EP300	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
CACGCGCAGCTGTCCAGGGG TCC (SEQ ID NO: 850)	TATGAACCACTAAGGCGTcaacattgcgCACGCGCAGCTGTC CAGGGGTCCgttaagagcgtaagagcgTCGTAAAGTCTCGTCGTGA (SEQ ID NO: 2423)	TCACCAGCAGACTTTAAGCAGTTACGCAGCGTTAGTCTTAAACGGACCCCT CGGACGCGTCGCGCTCCAACAAGGTCGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3906)	EP400 - 13234647.23-P1P2	EP400	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na

【表４１－２４】

GCGCTCCGGCCGCGTCAGGA (SEQ ID NO: 851)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGCTCCGGCCGCGTCAGGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2424)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCCTGACGCGGCCGGAGCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3997)	2		EP400_+_132434542.23-P1P2	EP400	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTGAGGCCCAGGGTAAGTGA (SEQ ID NO: 852)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTGAGGCCCAGGGTAAGTGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2425)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCACTTACCCTGGGCCTCACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3998)	2		EP400_-_132434591.23-P1P2	EP400	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGCGATGCAGTGTGGGGAA (SEQ ID NO: 853)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGCGATGCAGTGTGGGGAAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2426)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTTCCCCACACTGCATCGCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 3999)	1		EPC1_+_32636107.23-P1P2	EPC1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGCTGCGCGATGCAGTGTG (SEQ ID NO: 854)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGCTGCGCGATGCAGTGTGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2427)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCACACTGCATCGCGCAGCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4000)	1		EPC1_+_32636112.23-P1P2	EPC1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTAACACCAGCCGGGAGGGT (SEQ ID NO: 855)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTAACACCAGCCGGGAGGGTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2428)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACACCCTCCCGGCTGGTGTTACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4001)	1		EPC1_-_32636004.23-P1P2	EPC1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAAAGACTGCAGAGGGATCG (SEQ ID NO: 856)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAAAGACTGCAGAGGGATCGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2429)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGATCCCTCTGCAGTCTTTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4002)	1		ERCC1_-_45927125.23-P1P2	ERCC1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGACTGCAGAGGGATCGAGG (SEQ ID NO: 857)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGACTGCAGAGGGATCGAGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2430)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCTCGATCCCTCTGCAGTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4003)	1		ERCC1_-_45927128.23-P1P2	ERCC1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGTCCAGATGCTAGCCTCGG (SEQ ID NO: 858)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGTCCAGATGCTAGCCTCGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2431)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCGAGGCTAGCATCTGGACCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4004)	1		ERCC1_+_45926922.23-P1P2	ERCC1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGGCGCCATGAAGTGAGAA (SEQ ID NO: 859)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGGCGCCATGAAGTGAGAAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2432)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTTCTCACTTCATGGCGCCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4005)	2		ERCC2_+_45873783.23-P1P2	ERCC2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGGAGCAGCAGTGATAGCG (SEQ ID NO: 860)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGGAGCAGCAGTGATAGCGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2433)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGCTATCACTGCTGCTCCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4006)	2		ERCC2_+_45873641.23-P1P2	ERCC2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGTCGTCGAGCCCAGAGAA (SEQ ID NO: 861)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGTCGTCGAGCCCAGAGAAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2434)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTTCTCTGGGCTCGACGACCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4007)	2		ERCC2_-_45873576.23-P1P2	ERCC2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCCAAAGGCCTGTCCCAAC (SEQ ID NO: 862)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCCCAAAGGCCTGTCCCAACgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2435)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGTTGGGACAGGCCTTTGGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4008)	1		ERCC3_-_128051508.23-P1P2	ERCC3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGCTCCCACAGGCCCGCCG (SEQ ID NO: 863)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGCTCCCACAGGCCCGCCGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2436)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGGCGGGCCTGTGGGAGCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4009)	1		ERCC3_-_128051709.23-P1P2	ERCC3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGTGGACAACAGGGAGCTTC (SEQ ID NO: 864)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGTGGACAACAGGGAGCTTCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2437)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGAAGCTCCCTGTTGTCCACCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4010)	1		ERCC3_+_128051740.23-P1P2	ERCC3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGTCAGGGCAGCCGGCTCGA (SEQ ID NO: 865)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGTCAGGGCAGCCGGCTCGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2438)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCGAGCCGGCTGCCCTGACCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4011)	1		ERCC4_-_14014048.23-P1	ERCC4	P1	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGTCGCTCGTACTCCAGCAG (SEQ ID NO: 866)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGTCGCTCGTACTCCAGCAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2439)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTGCTGGAGTACGAGCGACCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4012)	1		ERCC4_+_14014061.23-P1	ERCC4	P1	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTACTCCAGCAGCGGCGCCA (SEQ ID NO: 867)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTACTCCAGCAGCGGCGCCAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2440)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTGGCGCCGCTGCTGGAGTACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4013)	1		ERCC4_+_14014053.23-P1	ERCC4	P1	na	na	na	na	na	na	na	na	na

【表４１－２５】



GGACAGATCACAGTAGT GGG (SEQ ID NO: 886)	TATGAACCACTAAGCTTAAGTGCGTccacattgcgGGACAGATCACAG TGTGATCGGgttaaggatcaaggcgtCGTTAAAGTCTCTGGTGGTGA (SEQ ID NO: 2441)	TCACCAGCAGAGCTTTAGGACAGCTTAGCTCTTAAACCCCCACTACT 1402580.2 3-P2	ERCC4_-1402580.2 3-P2	ERCC4	P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGGAAGGCGGTGTTGGTT GGT (SEQ ID NO: 869)	TATGAACCACTAAGCTTAAGTGCGTccacattgcgGGGGAGGCGGTGT CCGTTGGTgttaaggatcaaggcgtCGTTAAAGTCTCGTGGTGA (SEQ ID NO: 2442)	TCACCAGCAGAGCTTTAGGACAGCTTAGCTCTTAAACACCACCACA 1402930.2 3-P2	ERCC4_+_1402930.2 3-P2	ERCC4	P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
CTACGTGGCGAGGGTGGTT GGT (SEQ ID NO: 870)	TATGAACCACTAAGCTGCGTccacattgcgTAGTGGGAGGCGG GCCTCCACGTACGAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 2443)	TCACCAGCAGAGCTTTAGGACAGCTTAGCTCTTAAACACCACAACC 1402540.2 3-P2	ERCC4_+_1402540.2 3-P2	ERCC4	P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGTGGTGGCGAGGGCACT AAT (SEQ ID NO: 871)	TATGAACCACTAAGCTGCGTccacattgcgCAGTGGTGGCGAGGGCA CACTTAATgttaaggatcaaggcgtCGTTAAAGTCTCGTGGTGA (SEQ ID NO: 2444)	TCACCAGCAGAGCTTTAGGACAGCTTAGCTCTTAAACCATTAGTTGC 1386946.23 P1P2	ERCC5_+_1386946.23 P1P2	ERCC5	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGCACTGCAGTCCGGCTCA TGG (SEQ ID NO: 872)	TATGAACCACTAAGCTGCGTccacattgcgGGGCAGTCAGTCTCA GCGGCTGCGTGTCCCCAACAAGGTGTGACGCCTTAGTGGTTCAT A (SEQ ID NO: 2445)	TCACCAGCAGAGCTTTAGGACAGCTTAGCTCTTAAACCCATGAG 1394938.22 23-P1P2	ERCC5_-_1394938.22 23-P1P2	ERCC5	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGTCCCCCCACTGGAAAA CCG (SEQ ID NO: 873)	TATGAACCACTAAGCTGCGTccacattgcgGGTCCCCCCACTGG AAAACCCgttaaggatcaaggcgtCGTTAAAGTCTCGTGGTGA (SEQ ID NO: 2446)	TCACCAGCAGAGCTTTAGGACAGCTTAGCTCTTAAACCCGGTTTTC CAGTGCGGGGGACCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4019)	ERCC5_-_1394949479 23-P1P2	ERCC5	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTCCGGTCGAGGTGGGTTT CCA (SEQ ID NO: 874)	TATGAACCACTAAGCTGCGTccacattgcgCCCCGTTCGAGGTTG GGTTCCGAgttaaggatcaaggcgtCGTTAAAGTCTCTGGTGGA (SEQ ID NO: 2447)	TCACCAGCAGAGCTTTAGGACAGCTTAGCTCTTAAACTGGAAACC CAGCTCCGACGGCGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTTGCTCAT A (SEQ ID NO: 4020)	ERCC5_+_1407350.23-P1P2	ERCC5	P1P2	na	na	na	ERCC5-PGBD3 + 5 0747350.23-P1P2	ERCC6-PGBD3	P1P2	na	PGBD3_+_5 0747350.23-P1P2	PGBD3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGTCGAGCTTGGGTTTCCA ACG (SEQ ID NO: 875)	TATGAACCACTAAGCTGCGTccacattgcgGGTCGACGTTGGGTT TCCAAAGCgttaaggatcaaggcgtCGTTAAAGTCTCGTGGTGA (SEQ ID NO: 2448)	TCACCAGCAGAGCTTTAGGACAGCTTAGCTCTTAAACCGTTGGAA CCCAAGCTCGAGCCCAAACAAGGTGCGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4021)	ERCC6_+_5 0747267.23-P1P2	ERCC6	P1P2	na	na	na	ERCC6-PGBD3 + 5 0747267.23-P1P2	ERCC6-PGBD3	P1P2	na	PGBD3_+_5 0747267.23-P1P2	PGBD3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTGGGTTCCAAAGGCGTGC TGG (SEQ ID NO: 876)	TATGAACCACTAAGCTGCGTccacattgcgGTGGGTTCCAAAGG CGCGCTGTgttaaggatcaaggcgtCGTTAAAGTCTCTGGTGGA (SEQ ID NO: 2449)	TCACCAGCAGAGCTTTAGGACAGCTTAGCTCTTAAACCCAGCGCG 1407260.23-P1P2	ERCC6_+_5 0747260.23-P1P2	ERCC6	P1P2	na	na	na	ERCC6-PGBD3 + 5 0747260.23-P1P2	ERCC6-PGBD3	P1P2	na	PGBD3_+_5 0747260.23-P1P2	PGBD3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAAGCTTGGAGCTTAGA GTT (SEQ ID NO: 877)	TATGAACCACTAAGCTTAAGTGCGTccacattgcgGaagcttggagcttaagctt gttaaggatcaaggcgtCGTTAAAGTCTCGTGGTGA (SEQ ID NO: 2450)	TCACCAGCAGAGCTTTAGGACAGCTTAGCTCTTAAACAACTCTAA GCTCCAAGCTCCCAACAAGGTTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4022)	ERCC6L_-_7145988493 3-P1P2	ERCC6L	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAAGGCATCCCGGAAGGT TTC (SEQ ID NO: 878)	TATGAACCACTAAGCTGCGTccacattgcgGGAAGGCATCCCGGA AAGGTTCgttaaggatcaaggcgtCGTTAAAGTCTCTGGTGGA (SEQ ID NO: 2451)	TCACCAGCAGAGCTTTAGGACAGCTTAGCTCTTAAACGGAAACCCTT CCGGGATTCCTCCCCAACAAGGGTCCACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4024)	ERCC6L_+_7145987363 P1P2	ERCC6L	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
CGTTAAGCTAGAGCCCGGC TAG (SEQ ID NO: 879)	TATGAACCACTAAGCTGCGTccacattgcgCGTTAAGCTAGAGCC CGGCCGAGgttaaggatcaaggcgtCGTTAAAGTCTCGTGGTGA (SEQ ID NO: 2452)	TCACCAGCAGAGCTTTAGGACAGCTTAGCTCTTAAACCTCGGGCCG GGTCTAGCTAAGCCAACAAGGTTGGACGCCTTAGTTGCTCATA (SEQ ID NO: 4025)	ERCC6L_-_7145988612 3-P1P2	ERCC6L	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCGGCCCTGAGCTCTCTG TCA (SEQ ID NO: 880)	TATGAACCACTAAGCTGCGTccacattgcgCCGGCCCCTGAGC TCTCTGTCgttaaggatcaaggcgtCGTTAAAGTCTCGTGGTGA (SEQ ID NO: 2453)	TCACCAGCAGAGCTTTAGGACAGCTTAGCTCTTAAACTGAACAGA GCTCAGGGGCCGCTCCAACAAGGTTGGACGCCTTAGTGGTTCAT A (SEQ ID NO: 4026)	ERCC8_+_8024697.23-P1P2	ERCC8	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCATATCGTGTCGTCAGC AC (SEQ ID NO: 881)	TATGAACCACTAAGCTGCGTccacattgcgGGCATATCGTGTCGT CAGCgttaaggatcaaggcgtCGTTAAAGTCTCGTGGTGA (SEQ ID NO: 2454)	TCACCAGCAGAGCTTTAGGACAGCTTAGCTCTTAAACGTGTTGAGC GACAGCATATGCCCAACAACGTTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4027)	ERCC8_-_8024352.23-P1P2	ERCC8	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGTGAGGACACGATATATG CTG (SEQ ID NO: 882)	TATGAACCACTAAGCTGCGTccacattgcgGGTGAGGACACGA TATGTCGTgttaaggatcaaggcgtCGTTAAAGTCTCGTGGTGA (SEQ ID NO: 2455)	TCACCAGCAGAGCTTTAGGACAGCTTAGCTCTTAAACCAGCCATAT CGTGTCGTCACCCAACAAGGGTCGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4028)	ERCC8_+_8024826.23-P1P2	ERCC8	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GACGGGTCAGAGCTAAGTG CAG (SEQ ID NO: 883)	TATGAAGCACTAAGTAAGTGCGTccacattgcgCAGGGTCAGAGCTA AGTGCGgttaaggatcaaggcgtCGTTAAAGTCTCGTGGTGA (SEQ ID NO: 2456)	TCAGCAGCAGAGCTTTAGGACAGCTTAGCTCTTAAACTCGTTTTTG TAGTCGTGACCCTCCAACAAGGTTGGACGCCTTAGTTGCTCATA (SEQ ID NO: 4029)	ESCO1_-_19156522.2 3-P1P2	ESCO1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCTCCGCCAGGGCAAAA GGA (SEQ ID NO: 884)	TATGAACCACTAAGCTGCGTccacattgcgGCCTCCGCCAGGGC AAAAGGAgttaaggatcaaggcgtCGTTAAAGTCTCGTGGTGA (SEQ ID NO: 2457)	TCACCAGCAGAGCTTTAGGACAGCTTAGCTCTTAAACTCCTTTTTG CCTTGGCGGGAGCGGCCAACAAGGTTGGACGCCTTAGTTGCTCATA (SEQ ID NO: 4030)	ESCO1_+_19180582.23-P1P2	ESCO1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na

10

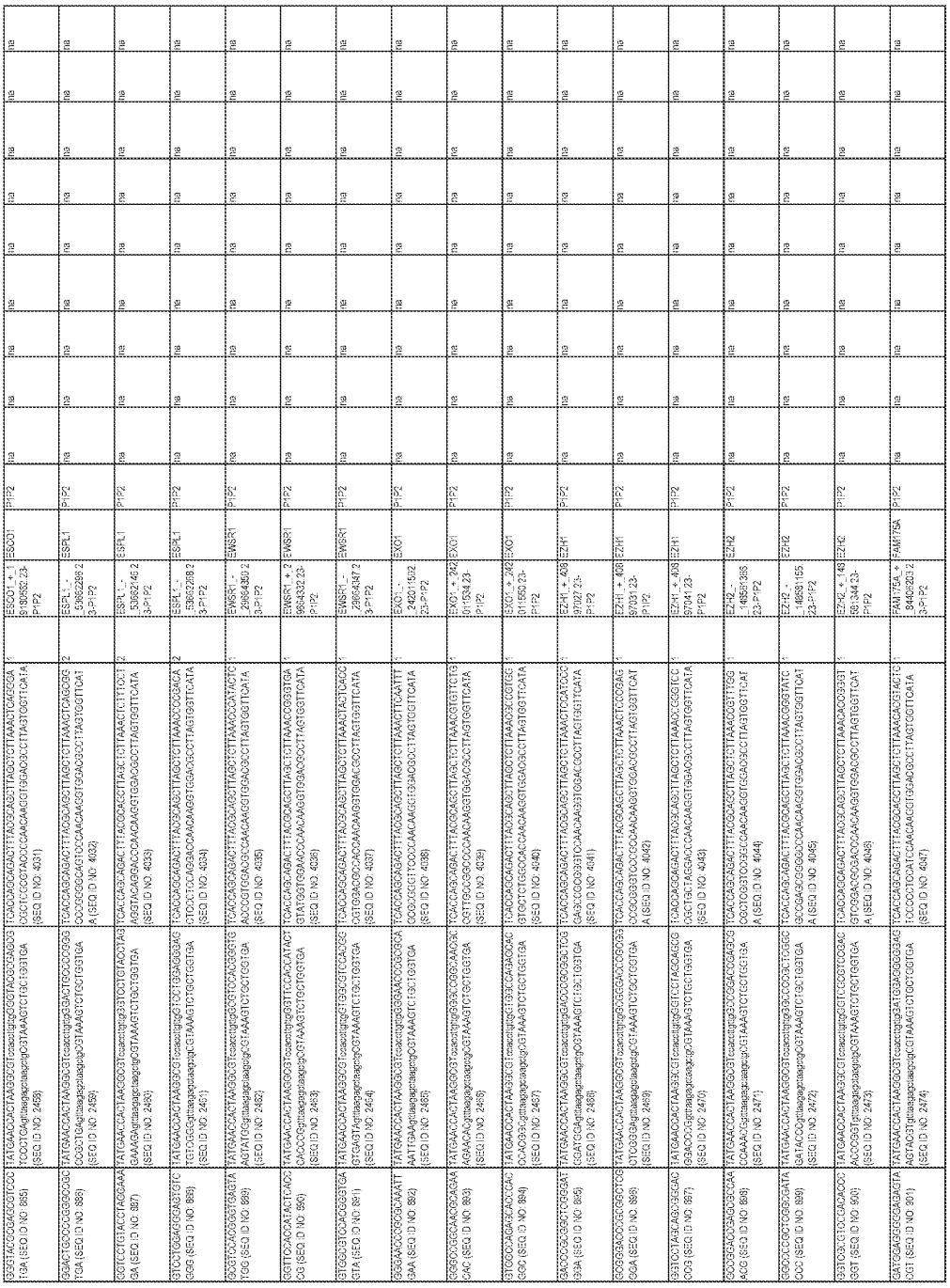
20

30

40

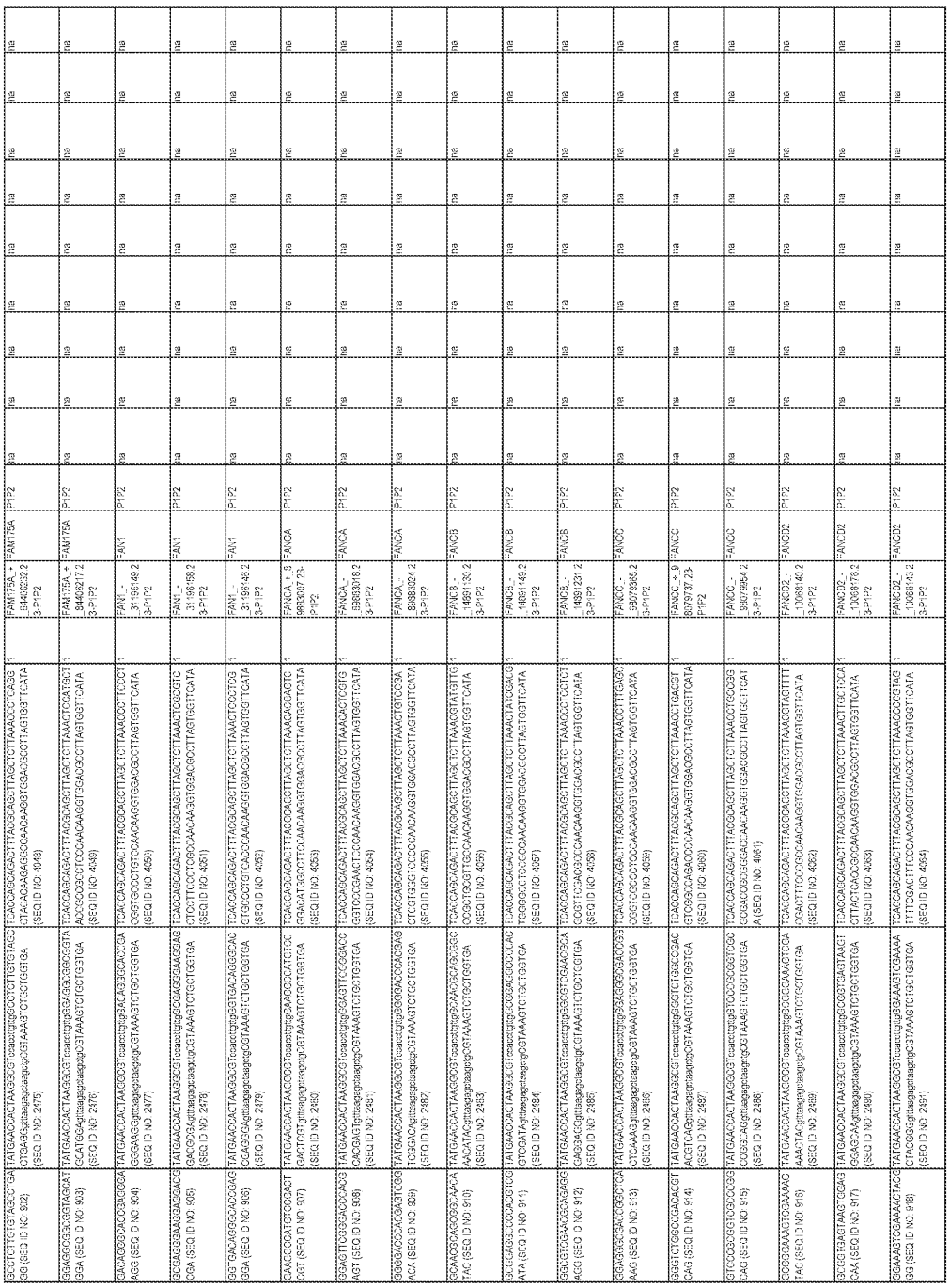
50

【表４１－２６】



GSTO1A (SEQ ID NO: 885)	TATGAAGCAGTAAGGGTCGTccaacttgtgGGGTAGCGCGAGGG3 TCCGTTCAgcttaaggctaaagtgtGSTAAAGTCTGCT1GGTGA (SEQ ID NO: 2459)	TCAGCAGGAGAGTTTAGGACAGGTTAGGTCTTAAACTGAGGGA 1 CGCTCCGGTAGCCCAACAAGGTGAGAG3CCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4031)	ESGO1_+_1 91390582.23-P1P2	ESGO1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GSACTGCCCGGGCCGCT (SEQ ID NO: 886)	TATGAACCACTTAAGGGTccaacttgtgGSACTGCCCGGGG CCGCTGAgcttaaggctaaagtgtGSTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2460)	TCACAAGCAAGAGTTTAGGACAGGTTAGGTCTTAAACTGACGGG 2 CCCGGGGCAGTGCCAACAACGGTGAGAG3CCTTAGTGGTTCAT A (SEQ ID NO: 4032)	ESPL1_-_63862286.2 3-P1P2	ESPL1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
CGTCCGTGTACGTAAGGAAA (SEQ ID NO: 887)	TATGAACCACTTAAGGGTccaacttgtgGSTCGTGTACGTA GAAGAgcttaaggctaaagtgtGSTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2461)	TCACCAAGCAAGAGTTTAGGACAGGTTAGGTCTTAAACTGCTTTGCT 2 AGGTACAGGAGCCCAACAAGGTGGAGAGCCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4033)	ESPL1_-_63862146.2 3-P1P2	ESPL1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTCCTGGAGCGAAGTGTC (SEQ ID NO: 888)	TATGAACCACTTAAGGGTccaacttgtgGTCCTGGAGCGAAG TGTCGCTgcttaaggctaaagtgtGSTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2462)	TCACCAAGCAAGAGTTTAGGACAGGTTAGGTCTTAAACTGCCATAGTC 2 CTCCCTTCAGTGAACGAAGAGGTGGAGAGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4034)	ESPL1_-_53862289.9 3-P1P2	ESPL1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGTCCACAGGGTGAGTA (SEQ ID NO: 889)	TATGAACCACTTAAGGGTccaacttgtgGCGTCCACAGGGTG AGTATGTGgcttaaggctaaagtgtGSTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2463)	TCACCAAGCAAGAGTTTAGGACAGGTTAGGTCTTAAACCCATAGTC 1 ACCCGTTGTGAACGCCAACAAGGTGGAGAGCCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4035)	EWSR1_-_29864360.2 3-P1P2	EWSR1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGTTCCACGATACTCACC (SEQ ID NO: 890)	TATGAACCACTTAAGGGTccaacttgtgGGTTCCACGATACT CACCGgcttaaggctaaagtgtGSTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2464)	TCACCAAGCAAGAGTTTAGGACAGGTTAGGTCTTAAACTGGTGTGA 1 GTATGGTGGAACGCCAACAAGGTGGAGAGCGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4036)	EWSR1_+_29634332.23-P1P2	EWSR1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTGGCGTCCACGGGGTGA (SEQ ID NO: 891)	TATGAACCACTTAAGGGTccaacttgtgGTGGCGTCCACGGG GTGAGTAgcttaaggctaaagtgtGSTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2465)	TCACCAAGCAAGAGTTTAGGACAGGTTAGGTCTTAAACTACTCACCC 1 CGTGGAACGCCACCAACAAGGTGGAGAGCGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4037)	EWSR1_-_23864347.2 3-P1P2	EWSR1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGAACCGCGCGACAATT (SEQ ID NO: 892)	TATGAACCACTTAAGGGTccaacttgtgGGGAACCGCGCGA AATTGAAgcttaaggctaaagtgtGSTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2466)	TCACCAGCAAGAGTTTAGGACAGGTTAGGTCTTAAACTTCCAATTT 1 CCCGCGCCTTCCCCAACAAGGTGGAGAGCGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4038)	EXO1_-_24201502 23-P1P2	EXO1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGCCGCCAACCGCAGAA (SEQ ID NO: 893)	TATGAACCACTTAAGGGTccaacttgtgGGGCCGCCAACCG CAGAACAgcttaaggctaaagtgtGSTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2467)	TCACCAAGCAAGAGTTTAGGACAGGTTAGGTCTTAAACGTGTTCTG 1 CGTTGCCGCCCCAACAAGGTGGAGAGCGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4039)	EXO1_+_2426917123-P1P2	EXO1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTGGCCAGGAGCACCCAC (SEQ ID NO: 894)	TATGAAGCAGTAAGGGTCGTccaacttgtgGTGGCCAGGAGC ACCCAGgcttaaggctaaagtgtGSTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2468)	TCAGCAGGAGAGTTTAGGACAGGTTAGGTCTTAAAGGACCGTGTGC 1 GTGCTCTGGCCACCAACAAGGTGGAGAGCGCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4040)	EXO1_+_2426115102 3-P1P2	EXO1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GACCCGCGGGCTGGGAT (SEQ ID NO: 895)	TATGAACCACTTAAGGGTccaacttgtgGACCCGCGGGCTG GGATGGAgcttaaggctaaagtgtGSTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2469)	TCACCAAGCAAGAGTTTAGGACAGGTTAGGTCTTAAACTGCCATCCC 1 CAAGCCCGCCGGGTCCAACAAGGTGGAGAGCGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4041)	EZH1_+_9089797027.23-P1P2	EZH1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
CCGGGGACCGCGGCTCGG (SEQ ID NO: 896)	TATGAACCACTTAAGGGTccaacttgtgGCCGGGGACCGCG GCTCGGgcttaaggctaaagtgtGSTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2470)	TCACCAAGCAAGAGTTTAGGACAGGTTAGGTCTTAAACTCCGGAAG 1 CCGGGGGTCCCCGCAAGAAGGTGGAGAGCGCCTTAGTGGTTCAT A (SEQ ID NO: 4042)	EZH1_+_9089797031.23-P1P2	EZH1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGTGTCTAGCAGCGGCAC (SEQ ID NO: 897)	TATGAAGCAGTAAGGGTCGTccaacttgtgGGTGTCTAGCAGC GGCACTgcttaaggctaaagtgtGSTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2471)	TCAGCAGGAGAGTTTAGGACAGGTTAGGTCTTAAGCCGGGTCCG 1 CGCTGCTAGCGACCCAACAAGGTGGAGAGCGCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4043)	EZH1_+_9089797047.23-P1P2	EZH1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCGGAACGAAGGTCAAA (SEQ ID NO: 898)	TATGAACCACTTAAGGGTccaacttgtgGCCGGAACGAAGG TCAAAgcttaaggctaaagtgtGSTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2472)	TCACCAAGCAAGAGTTTAGGACAGGTTAGGTCTTAGCTCTTTAGCT 1 CGCTCGGTTCCGGACCAACAAGGTGGAGAGCGCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4044)	EZH2_-_14858138523-P1P2	EZH2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCGCCGGTGGGCGATTA (SEQ ID NO: 899)	TATGAACCACTTAAGGGTccaacttgtgGGCGCCGGTGGGC GATACCGgcttaaggctaaagtgtGSTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2473)	TCACCAAGCAAGAGTTTAGGACAGGTTAGGTCTTAGCTCTTTAACGGGTATC 1 GCCGAGAGCGGGGGCCCAACAACGGTGGAGAGCGCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4045)	EZH2_-_14858811553-P1P2	EZH2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGTGTGCTGCCACACACC (SEQ ID NO: 900)	TATGAAGCAGTAAGGGTCGTccaacttgtgGGTGTGCTGCCAC ACACCGGTgcttaaggctaaagtgtGSTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2474)	TCAGCAGGAGAGTTTAGGACAGGTTAGGTCTTAAACACACGTAGTC 1 GTCGGAGCGCGACCCAACAAGGTGGAGAGCGCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4046)	EZH2_+_14858832033-P1P2	EZH2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
CGATGGAGGGCGCAGAGTA (SEQ ID NO: 901)	TATGAACCACTTAAGGGTccaacttgtgGATGGAGGGCGCA GAGTAGTgcttaaggctaaagtgtGSTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2475)	TCACCAAGCAAGAGTTTAGGACAGGTTAGGTCTTAAACCACGCTAGTC 1 CCCGCCTCCATCCAAGCAAGGTGGAGAGCGCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4047)	FAM175A_+_84405203.23-P1P2	FAM175A	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na

【表４１－２７】



GCCTCTTGTGTATAGCCTGA GG (SEQ ID NO: 902)	TATGAACACAGTAAGGCTcaacattgtgGCCTCTTGTGTATAGCCTGA (SEQ ID NO: 2475)	CTACACAAGAGGCCGACAAGGTCGACGCGCTTAGTTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4948)	FANM.75A_+_84462832.2_3-P1P2	FANM75A	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAGGTCGGACGTGTAGCAT GGA (SEQ ID NO: 903)	TATGAACACACTAAGGACTcaacattgtgGGAGGACGTGTAGCATGGA (SEQ ID NO: 2476)	TCACCAGGCAAGACTTTACGCACGCTTAGCTCTTAAACTCCATGCT AACCGCGCTCCTCCCAACAAGGTGCGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4949)	FANM.75A_+_84462827.2_3-P1P2	FANM75A	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GACAGGGCAACCCAGGGGA TAG (SEQ ID NO: 904)	TATGAACCACTTAACGCCTcaacattgtgCACAGGGCCCTTAG (SEQ ID NO: 2477)	TCACCAGCAAGACTTTACGCACGCTTAGCTCTTAAACCCTTCCCT GCGTGCCCTGTCCAACAAGGTGCGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4950)	FANK_-_31195148.2_3-P1P2	FANK	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGAGTGAAAGTGAACGAC GGA (SEQ ID NO: 905)	TATGAACCACTTAAGTGCGcaacattgtgGCGAGTGAAAGTGAACGAC (SEQ ID NO: 2478)	TCACCAGCAAGACTTTACGCACGCTTAGCTCTTAAATCCGCTGTG CTCCTTCCGTCAGCCAACAAGGTGCGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4951)	FANT_-_31195158.2_3-P1P2	FANT	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGTGACACGGGCACCGAAG GGA (SEQ ID NO: 906)	TATGAACCACTTAAGGCGTcaacattgtgGGTGACACGGGCACCGAAG (SEQ ID NO: 2479)	TCACCAGCAAGACTTTACGCACGCTTAGCTCTTAAAGTCCGCTGG GTGCCCTGTCAGCCAACAAGGTGCGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4952)	FANM_-_31195145.2_3-P1P2	FANM	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAAGGCCATGTCCGAGCT CGT (SEQ ID NO: 907)	TATGAACCACTAAGGCGTcaacattgtgGAAGGCCATGTCCGAGCT (SEQ ID NO: 2480)	TCACCAGCAAGACTTTACGCACGCTTAGCTCTTAAACACCAGAGTC GGACATCGCGCCTTCCACAACAAGGTGCGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4953)	FANCA_+_98833607.23-P1P2	FANCA	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAGTTCCGGGAGCCCAAG AGT (SEQ ID NO: 908)	TATGAACCACTTAAGTGCGcaacattgtgCGAGTTCCGGGAGCCCAAG (SEQ ID NO: 2481)	TCACCAGCAAGACTTTACGCACGCTTAGCTCTTAAACACCTCGTG GGTCCCCGAACTCCCCAACAAGGTGCGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4954)	FANCA_-_89883018.2_3-P1P2	FANCA	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGGAACCCAACAGTCGG ACA (SEQ ID NO: 909)	TATGAACCACTTAAGGCGTcaacattgtgGGGGAACCCAACAGG (SEQ ID NO: 2482)	TCACCAGCAAGACTTTACGCACGCTTAGCTCTTAAACTGTCCGA CTCGTGGCGTCCCCCAACAAGGTGCGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4955)	FANCA_-_89883024.2_3-P1P2	FANCA	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCAACGGAAGCGGCAACA TAC (SEQ ID NO: 910)	TATGAACCACTTAAGGCGTcaacattgtgGCAACGGAAGCGGC (SEQ ID NO: 2483)	TCACCAGCAAGACTTTACGCACGCTTAGCTCTTAAACGTTATGTG CCGGTGCGTTGCCCAACAAGGTGCGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4956)	FANC8_-_14891130.2_3-P1P2	FANC8	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCGAGGCCCGCAACGTCG ATA (SEQ ID NO: 911)	TATGAACCACTTAAGGCGTcaacattgtgCCGAGGCCCGCAACG (SEQ ID NO: 2484)	TCACCAGCAAGACTTTACGCACGCTTAGCTCTTAAACTATCGAACG TCGTGCCTCTCCCCCAACAAGGTGCGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4957)	FANC8_-_14891489.2_3-P1P2	FANC8	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCGTTCGAAGCGCACGAGG ACG (SEQ ID NO: 912)	TATGAACCACTTAAGGCGTcaacattgtgGGCGTTCGAAGCGCA (SEQ ID NO: 2485)	TCACCAGCAAGACTTTACGCACGCTTAGCTCTTAAACCCGTCGTCT CGGTTCGAGCGCCAACAAGGTGCGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4958)	FANC8_-_14891231.2_3-P1P2	FANC8	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAGGTGCGACCGGCGTCA AAG (SEQ ID NO: 913)	TATGAACCACTTAAGGCGTcaacattgtgGGAGGTGCGACCGGC (SEQ ID NO: 2486)	TCACCAGCAAGACTTTACGCACGCTTAGCTCTTAAACCCTTTGAGC CCGCTCCGCCGTCCCAACAAGGTGCGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4959)	FANCC_-_89079985.2_3-P1P2	FANCC	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGTGTCTGGCCGACACGGT GAG (SEQ ID NO: 914)	TATGAACCACTTAAGTGCGcaacattgtgCGGTGTCTGGCCGAC (SEQ ID NO: 2487)	TCACCAGCAAGACTTTACGCACGCTTAGCTCTTAAACCTGAAGGT GTCGGTCCAGAACCCCAACAAGGTGCGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4960)	FANCC_+_9_89079737.23-P1P2	FANCC	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTTCCGCTCGTTCGCCCGG GAG (SEQ ID NO: 915)	TATGAACCACTAAGGCGTcaacattgtgGTTCCGCTCGTTCGC (SEQ ID NO: 2488)	TCACCAGCAAGACTTTACGCACGCTTAGCTCTTAAACCTTCCCGG GCGGACCGCGTCCTAACCAACAAGGTGCGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4961)	FANCC_-_89079954.2_3-P1P2	FANCC	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGTGGAAAGTCGAAAAAC TAC (SEQ ID NO: 916)	TATGAACCACTTAAGTGCGcaacattgtgGGGTGGAAAGTCGA (SEQ ID NO: 2489)	TCACCAGCAAGACTTTACGCACGCTTAGCTCTTAAACGTTTTTT CGAGTTTCCGCGCCAACAAGGTGCGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4962)	FANC02_-_10068140.2_3-P1P2	FANC02	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCGGTGAGTAAGTGGAAG CAA (SEQ ID NO: 917)	TATGAAGCACTAAGTGCGTcaacattgtgGCCGGTGAGTAAGT (SEQ ID NO: 2490)	TCAGCAGCGACAGTTTACGCACGCTTAGCTCTTAAACTTGCTCCA CCTTACGTCACCCGCCAACAAGGTGCGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4963)	FANC02_-_10068178.2_3-P1P2	FANC02	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAAAGTGGAAAACTACGG GGG (SEQ ID NO: 918)	TATGAACCACTTAAGTGCGTcaacattgtgGGAAAGTGGAAAACT (SEQ ID NO: 2491)	TCACCAGCAAGACTTTACGCACGCTTAGCTCTTAAACCCCCTAG TTTCGACTTTCCCCAACAAGGTGCGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4964)	FANC02_-_10068143.2_3-P1P2	FANC02	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na

【表４１－２８】

GGAACGGCTGCGGCTTCGGG (SEQ ID NO: 919)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGAACGGCTGCGGCTTCGGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2492)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCCGAAGCCGCAGCCGTTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4065)	1	FANCE_-_35420157.23-P1P2	FANCE	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGACAGCGCGGGAACGGCTG (SEQ ID NO: 920)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGACAGCGCGGGAACGGCTGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2493)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCAGCCGTTCCCGCGCTGTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4066)	1	FANCE_-_35420147.23-P1P2	FANCE	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTTGGGAGACCGGAGAAACC (SEQ ID NO: 921)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTTGGGAGACCGGAGAAACCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2494)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGGTTTCTCCGGTCTCCCAACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4067)	1	FANCE_+_35420158.23-P1P2	FANCE	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCTGCAGAAGGGATTCCATG (SEQ ID NO: 922)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCTGCAGAAGGGATTCCATGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2495)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCATGGAATCCCTTCTGCAGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4068)	1	FANCF_-_22647359.23-P1P2	FANCF	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCGGCTGCACAACCAGTGG (SEQ ID NO: 923)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCGGCTGCACAACCAGTGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2496)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCACTGGTTGTGCAGCCGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4069)	1	FANCF_+_22647155.23-P1P2	FANCF	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGGTCCCAGGTGCTGACGT (SEQ ID NO: 924)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGGTCCCAGGTGCTGACGTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2497)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACACGTCAGCACCTGGGACCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4070)	1	FANCF_-_22647294.23-P1P2	FANCF	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGCAGACCCGGCCAACCAG (SEQ ID NO: 925)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGCAGACCCGGCCAACCAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2498)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTGGTTGGCCGGGTCTGCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4071)	1	FANCG_+_35079731.23-P1P2	FANCG	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCCCGCTCGGCTCTCGCGG (SEQ ID NO: 926)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCCCGCTCGGCTCTCGCGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2499)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCGCGAGAGCCGAGCGGGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4072)	1	FANCG_-_35079920.23-P1P2	FANCG	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTCTCAACCTCGCCTCTGGT (SEQ ID NO: 927)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTCTCAACCTCGCCTCTGGTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2500)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACACCAGAGGCGAGGTTGAGACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4073)	1	FANCG_-_35079741.23-P1P2	FANCG	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGCCGCTCTGCAGTCACCT (SEQ ID NO: 928)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAGCCGCTCTGCAGTCACCTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2501)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACAGGTGACTGCAGAGCGGCTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4074)	1	FANCI_+_89787270.23-P1P2	FANCI	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAACCGCGAAAGCTGAGGC (SEQ ID NO: 929)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGAACCGCGAAAGCTGAGGCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2502)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGCCTCAGCTTTCGCGGTTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4075)	1	FANCI_+_89787428.23-P1P2	FANCI	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGTGGCGGCGTTGGGTTGAG (SEQ ID NO: 930)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGTGGCGGCGTTGGGTTGAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2503)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTCAACCCAACGCCGCCACCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4076)	1	FANCI_-_89787239.23-P1P2	FANCI	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GACCGCCATGGCTCGAAGTC (SEQ ID NO: 931)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGACCGCCATGGCTCGAAGTCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2504)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGACTTCGAGCCATGGCGGTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4077)	1	FANCL_-_58468461.23-P1P2	FANCL	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCTTCGAGCCATGGCGGTGA (SEQ ID NO: 932)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCTTCGAGCCATGGCGGTGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2505)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCACCGCCATGGCTCGAAGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4078)	1	FANCL_+_58468435.23-P1P2	FANCL	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTCCGGACTTCGAGCCATGG (SEQ ID NO: 933)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTCCGGACTTCGAGCCATGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2506)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCATGGCTCGAAGTCCGGACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4079)	1	FANCL_+_58468441.23-P1P2	FANCL	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GATGGGGATCGGAACCGTAG (SEQ ID NO: 934)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGATGGGGATCGGAACCGTAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2507)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTACGGTTCCGATCCCCATCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4080)	1	FANCM_-_45605178.23-P1P2	FANCM	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAAGGAAACCGATGGGGAT (SEQ ID NO: 935)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGAAGGAAACCGATGGGGATgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2508)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACATCCCCATCGGTTTCCTTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4081)	1	FANCM_-_45605167.23-P1P2	FANCM	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na

【表４１－２９】

GTGGTTGTCGGCCTAATGAG (SEQ ID NO: 936)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTGGTTGTCGGCCTAATGAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2509)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTCATTAGGCCGACAACCACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4082)	1	FANCM_-_45605241.23-P1P2	FANCM	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGCTCGCGGAGGAAGTCGG (SEQ ID NO: 937)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAGCTCGCGGAGGAAGTCGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2510)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCGACTTCCTCCGCGAGCTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4083)	1	FBXO18_-_5932188.23-P1P2	FBXO18	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGGCAGCGAGCTCCTCCTC (SEQ ID NO: 938)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGGCAGCGAGCTCCTCCTCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2511)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGAGGAGGAGCTCGCTGCCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4084)	1	FBXO18_+_5932212.23-P1P2	FBXO18	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCTCGCTGCCGGGGGACGCT (SEQ ID NO: 939)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCTCGCTGCCGGGGGACGCTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2512)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACAGCGTCCCCCGGCAGCGAGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4085)	1	FBXO18_-_5932245.23-P1P2	FBXO18	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGAGCCCCGCACAGAGCGA (SEQ ID NO: 940)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAGAGCCCCGCACAGAGCGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2513)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCGCTCTGTGCGGGGCTCTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4086)	1	FBXW7_+_153457205.23-ENST00000281708.4	FBXW7	ENST00000281708.4	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGCCTCACTCCAGAGAGAG (SEQ ID NO: 941)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGCCTCACTCCAGAGAGAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2514)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTCTCTCTGGAGTGAGGCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4087)	1	FBXW7_-_153457248.23-ENST000002	FBXW7	ENST00000281708.4	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGTGAGAGCGAAGGTCTCGG (SEQ ID NO: 942)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGTGAGAGCGAAGGTCTCGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2515)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCGAGACCTTCGCTCTCACCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4088)	1	FBXW7_-_153457096.23-ENST000002	FBXW7	ENST00000281708.4	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGGCAGCTGCGGAAGGCTC (SEQ ID NO: 943)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGGCAGCTGCGGAAGGCTCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2516)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGAGCCTTCCGCAGCTGCCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4089)	1	FBXW7_-_153456177.23-ENST000006	FBXW7	ENST00000603548.1	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCCGCGGCGCCGAGAAAGT (SEQ ID NO: 944)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCCGCGGCGCCGAGAAAGTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2517)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACACTTTCTCGGCGCCGCGGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4090)	1	FBXW7_-_153456127.23-ENST000006	FBXW7	ENST00000603548.1	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGTCCAGGGCCACTTCTCCC (SEQ ID NO: 945)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGTCCAGGGCCACTTCTCCCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2518)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGGGAGAAGTGGCCCTGGACCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4091)	1	FBXW7_-_153456346.23-ENST000006	FBXW7	ENST00000603548.1	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GATCTACCTGGCTTGAGGAA (SEQ ID NO: 946)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGATCTACCTGGCTTGAGGAAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2519)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTTCCTCAAGCCAGGTAGATCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4092)	1	FBXW7_-_153332889.23-ENST000006	FBXW7	ENST00000603841.1	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCAAAAGACGACGAACTGG (SEQ ID NO: 947)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCAAAAGACGACGAACTGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2520)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCAGTTCGTCGTCTTTTGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4093)	1	FBXW7_+_153332905.23-ENST00000603841.1	FBXW7	ENST00000603841.1	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCAGCAAAAGACGACGAAC (SEQ ID NO: 948)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCAGCAAAAGACGACGAACgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2521)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGTTCGTCGTCTTTTGCTGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4094)	1	FBXW7_+_153332908.23-ENST00000603841.1	FBXW7	ENST00000603841.1	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGGGAGCGCGGGCTTTGGA (SEQ ID NO: 949)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGGGAGCGCGGGCTTTGGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2522)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCCAAAGCCCGCGCTCCCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4095)	1	FEN1_-_61560380.23-P1P2	FEN1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAGAAGGGAGAGCGAGCTT (SEQ ID NO: 950)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGAGAAGGGAGAGCGAGCTTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2523)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACAAGCTCGCTCTCCCTTCTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4096)	1	FEN1_-_61560434.23-P1P2	FEN1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAGCGCGGGCTTTGGAAGG (SEQ ID NO: 951)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGAGCGCGGGCTTTGGAAGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2524)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCTTCCAAAGCCCGCGCTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4097)	1	FEN1_-_61560383.23-P1P2	FEN1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGGAAGAGTGGCTCTATGG (SEQ ID NO: 952)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAGGAAGAGTGGCTCTATGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2525)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCATAGAGCCACTCTTCCTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4098)	2	FIP1L1_-_54244090.23-P1P2	FIP1L1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na

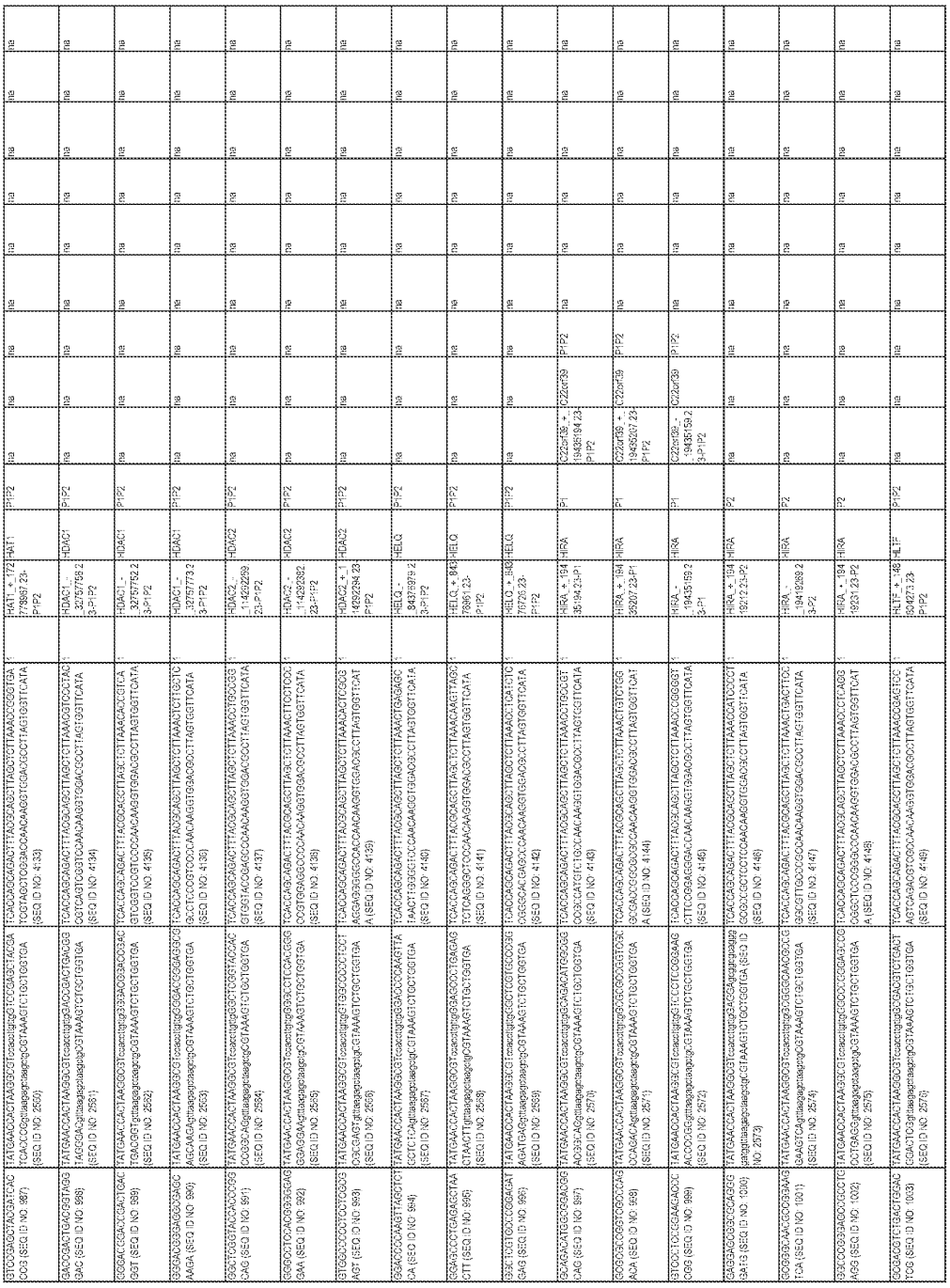
【表４１－３０】

GCGAGACTCCAATCCCAGGA (SEQ ID NO: 953)	TATGAACCACTAAGGCGTccacttgttgGCGAGACTCCAATCCCAGGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2526)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCCTGGGATTGGAGTCTCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4099)	2	FIP1L1_+_54243863.23-P1P2	FIP1L1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGTCCTGTCCGGCCTGACTT (SEQ ID NO: 954)	TATGAACCACTAAGGCGTccacttgttgGGTCCTGTCCGGCCTGACTTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2527)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACAAGTCAGGCCGGACAGGACCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4100)	2	FIP1L1_-_54244223.23-P1P2	FIP1L1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAAGCAAAGACTAGCTCCCC (SEQ ID NO: 955)	TATGAACCACTAAGGCGTccacttgttgGAAGCAAAGACTAGCTCCCCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2528)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGGGGAGCTAGTCTTTGCTTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4101)	1	GEN1_+_17935450.23-P1P2	GEN1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GATCAGTGGGAGGACCCGGG (SEQ ID NO: 956)	TATGAACCACTAAGGCGTccacttgttgGATCAGTGGGAGGACCCGGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2529)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCGGGTCCTCCCACTGATCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4102)	1	GEN1_+_17935642.23-P1P2	GEN1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGGCTCAACCGCCAGGCCC (SEQ ID NO: 957)	TATGAACCACTAAGGCGTccacttgttgGGGGCTCAACCGCCAGGCCCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2530)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGGGCCTGGCGGTTGAGCCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4103)	1	GEN1_+_17935431.23-P1P2	GEN1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAAGAGGATTTGGAGGGTAC (SEQ ID NO: 958)	TATGAACCACTAAGGCGTccacttgttgGAAGAGGATTTGGAGGGTACgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2531)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGTACCCTCCAAATCCTCTTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4104)	1	GPN1_-_27852137.23-P1P2	GPN1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCCCCCGAAAGCCATGCGC (SEQ ID NO: 959)	TATGAACCACTAAGGCGTccacttgttgGGCCCCCGAAAGCCATGCGCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2532)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGCGCATGGCTTTCGGGGGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4105)	1	GPN1_+_27852134.23-P1P2	GPN1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCGGAAGGCCAGGAAGAAA (SEQ ID NO: 960)	TATGAACCACTAAGGCGTccacttgttgGGCGGAAGGCCAGGAAGAAAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2533)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTTTCTTCCTGGCCTTCCGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4106)	1	GPN1_-_27852111.23-P1P2	GPN1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GACCGAAGAATGCAGGCGGG (SEQ ID NO: 961)	TATGAACCACTAAGGCGTccacttgttgGACCGAAGAATgcaggcgggtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2534)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCCGCCTGCATTCTTCGGTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4107)	1	GTF2H1_-_18344318.23-P1P2	GTF2H1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCCCTAGTAACAGAGGCGG (SEQ ID NO: 962)	TATGAACCACTAAGGCGTccacttgttgGCCCCTAGTAACAGAGGCGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2535)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCGCCTCTGTTACTAGGGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4108)	1	GTF2H1_-_18344166.23-P1P2	GTF2H1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGAGACCCCCTAGTAACAG (SEQ ID NO: 963)	TATGAACCACTAAGGCGTccacttgttgGCGAGACCCCCTAGTAACAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2536)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTGTTACTAGGGGGTCTCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4109)	1	GTF2H1_-_18344160.23-P1P2	GTF2H1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGAGGTGGGGCAGGCCGTC (SEQ ID NO: 964)	TATGAACCACTAAGGCGTccacttgttgGAGAGGTGGGGCAGGCCGTCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2537)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGACGGCCTGCCCCACCTCTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4110)	1	GTF2H2_+_70363428.23-ENST00000274400.5,ENS	GTF2H2	ENST00000274400.5,ENST0000033028	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGCCGTCTGGCTAGCTAGG (SEQ ID NO: 965)	TATGAACCACTAAGGCGTccacttgttgGGGCCGTCTGGCTAGCTAGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2538)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCTAGCTAGCCAGACGGCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4111)	1	GTF2H2_+_70363416.23-ENST00000274400.5,ENS	GTF2H2	ENST00000274400.5,ENST0000033028	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTCTGTGAGGCGCAGAGGTG (SEQ ID NO: 966)	TATGAACCACTAAGGCGTccacttgttgGTCTGTGAGGCGCAGAGGTGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2539)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCACCTCTGCGCCTCACAGACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4112)	1	GTF2H2_+_70363440.23-ENST00000274400.5,ENS	GTF2H2	ENST00000274400.5,ENST0000033028	GTF2H2D_-_68856109.23-P1P2	GTF2H2D	P1P2	GTF2H2C_-_68856109.23-P1P2	GTF2H2C	P1P2	na	na	na
GAGACGGTGAGGACCCTGCA (SEQ ID NO: 967)	TATGAACCACTAAGGCGTccacttgttgGAGACGGTGAGGACCCTGCAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2540)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTGCAGGGTCCTCACCGTCTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4113)	1	GTF2H3_-_124118435.23-P1P2	GTF2H3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGACCGAGACAGCCGAGCCC (SEQ ID NO: 968)	TATGAACCACTAAGGCGTccacttgttgGGACCGAGACAGCCGAGCCCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2541)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGGGCTCGGCTGTCTCGGTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4114)	1	GTF2H3_+_124118449.23-P1P2	GTF2H3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGTCGAAGTCCCGCCCTGCA (SEQ ID NO: 969)	TATGAACCACTAAGGCGTccacttgttgGGTCGAAGTCCCGCCCTGCAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2542)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTGCAGGGCGGGACTTCGACCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4115)	1	GTF2H3_+_124118426.23-P1P2	GTF2H3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na

【表４１－３１】

GAGACTCGGGGTGCGCGAGG (SEQ ID NO: 970)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAGACTCGGGGTGCGCGAGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2543)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCTCGCGCACCCCGAGTCTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4116)	1	GTF2H4_-_30876167.23-P1P2	GTF2H4	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAGGATCGACAGAGTGGTG (SEQ ID NO: 971)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGAGGATCGACAGAGTGGTGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2544)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCACCACTCTGTCGATCCTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4117)	1	GTF2H4_-_30876185.23-P1P2	GTF2H4	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCGAGGAGGATCGACAGAG (SEQ ID NO: 972)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCGAGGAGGATCGACAGAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2545)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTCTGTCGATCCTCCTCGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4118)	1	GTF2H4_-_30876180.23-P1P2	GTF2H4	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GATCTGTGGGCCGAGGTGTG (SEQ ID NO: 973)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGATCTGTGGGCCGAGGTGTGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2546)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCACACCTCGGCCCACAGATCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4119)	1	GTF2H5_-_158589434.23-P1P2	GTF2H5	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGACGCTCGCCACACACCT (SEQ ID NO: 974)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGACGCTCGCCACACACCTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2547)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACAGGTGTGTGGCGAGCGTCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4120)	1	GTF2H5_+_158589422.23-P1P2	GTF2H5	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTGTGTGGCGAGCGTCCGAG (SEQ ID NO: 975)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTGTGTGGCGAGCGTCCGAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2548)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTCGGACGCTCGCCACACACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4121)	1	GTF2H5_-_158589449.23-P1P2	GTF2H5	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCGCCGAGTCACCATGAGG (SEQ ID NO: 976)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCCGCCGAGTCACCATGAGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2549)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCTCATGGTGACTCGGCGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4122)	1	GTF3C4_+_135546125.23-P1P2	GTF3C4	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGGAGAAAACCGCCGCGGA (SEQ ID NO: 977)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGGAGAAAACCGCCGCGGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2550)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCCGCGGCGGTTTTCTCCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4123)	1	GTF3C4_-_135545899.23-P1P2	GTF3C4	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTGAGGGGAGAAAACCGCCG (SEQ ID NO: 978)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTGAGGGGAGAAAACCGCCGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2551)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGGCGGTTTTCTCCCCTCACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4124)	1	GTF3C4_-_135545895.23-P1P2	GTF3C4	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GACATGCTAGCGAGGTAGAC (SEQ ID NO: 979)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGACATGCTAGCGAGGTAGACgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2552)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGTCTACCTCGCTAGCATGTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4125)	1	H2AFX_-_118966121.23-P1P2	H2AFX	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGGGCCGCGGCAAGACTGG (SEQ ID NO: 980)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGGGCCGCGGCAAGACTGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2553)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCAGTCTTGCCGCGGCCCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4126)	1	H2AFX_+_118966078.23-P1P2	H2AFX	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGTAGACCGGTGAAGCACGA (SEQ ID NO: 981)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGTAGACCGGTGAAGCACGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2554)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCGTGCTTCACCGGTCTACCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4127)	1	H2AFX_-_118966134.23-P1P2	H2AFX	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAATCCGAGTTCCCGGATGA (SEQ ID NO: 982)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAATCCGAGTTCCCGGATGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2555)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCATCCGGGAACTCGGATTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4128)	1	H2AFZ_+_100871475.23-P1P2	H2AFZ	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCGGGTGGCAGCCATTGGT (SEQ ID NO: 983)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCGGGTGGCAGCCATTGGTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2556)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACACCAATGGCTGCCACCCGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4129)	1	H2AFZ_+_100871503.23-P1P2	H2AFZ	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGTGGTGGGATCTCACCGT (SEQ ID NO: 984)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGTGGTGGGATCTCACCGTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2557)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACACGGTGAGATCCCACCACCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4130)	1	H2AFZ_+_100871379.23-P1P2	H2AFZ	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCGCGGACCGCCGCCAACA (SEQ ID NO: 985)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCGCGGACCGCCGCCAACAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2558)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTGTTGGCGGCGGTCCGCGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4131)	1	HAT1_+_172779178.23-P1P2	HAT1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGTGATCGTAGCTCGGAAA (SEQ ID NO: 986)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGTGATCGTAGCTCGGAAAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2559)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTTTCCGAGCTACGATCACCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4132)	1	HAT1_-_172779013.23-P1P2	HAT1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na

【表４１－３２】



10

20

30

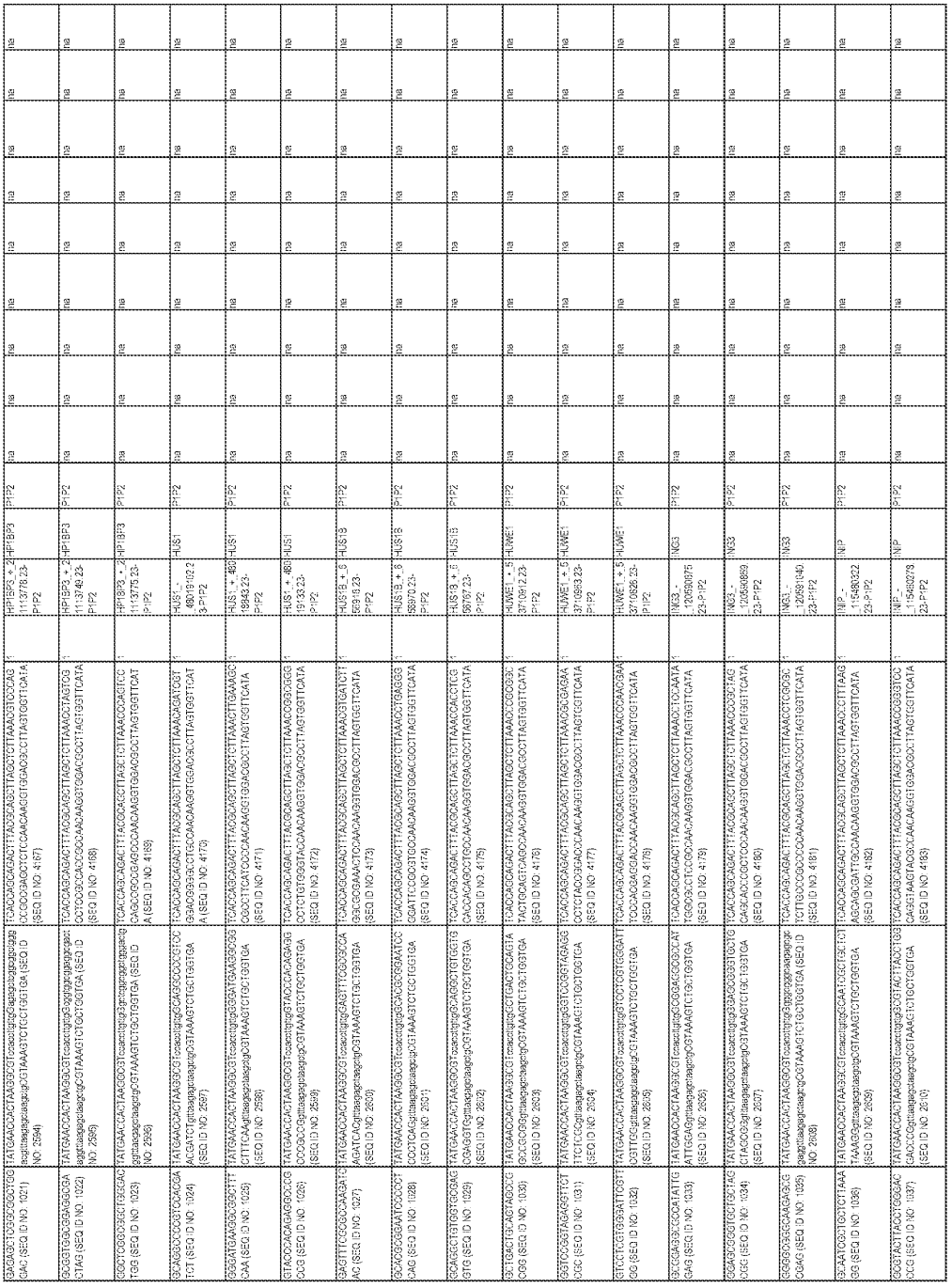
40

50

【表４１－３３】

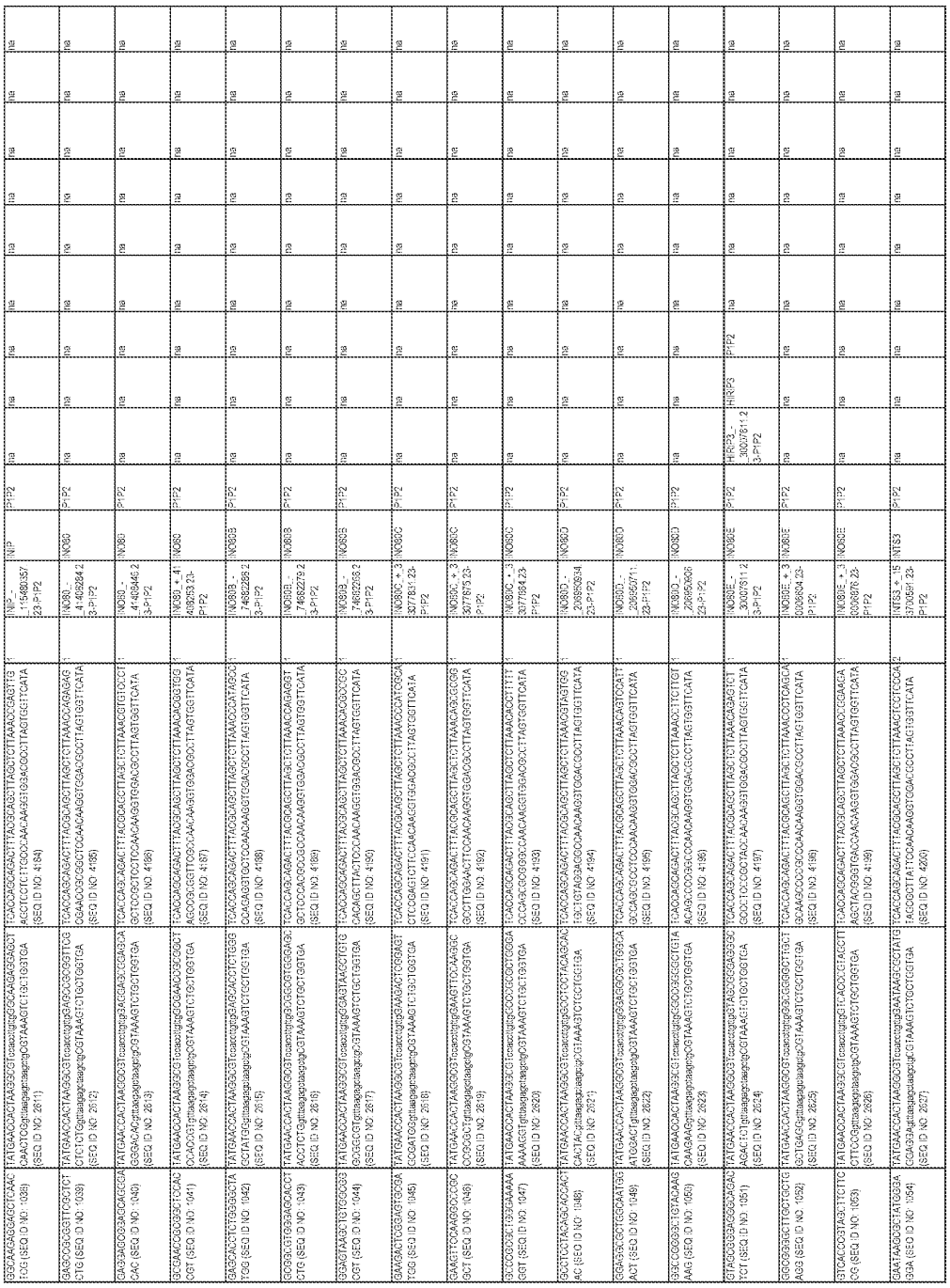
GGACGGCGTCGACGTCTGAC (SEQ ID NO: 1004)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGACGGCGTCGACGTCTGACgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2577)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGTCAGACGTCGACGCCGTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4150)	1	HLTF_+_148804281.23-P1P2	HLTF	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTCAGGAGCGCACGACTGAA (SEQ ID NO: 1005)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTCAGGAGCGCACGACTGAAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2578)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTTCAGTCGTGCGCTCCTGACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4151)	1	HLTF_-_148804265.23-P1P2	HLTF	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCAGCCAGCGCGGCTCCTAT (SEQ ID NO: 1006)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCAGCCAGCGCGGCTCCTATgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2579)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACATAGGAGCCGCGCTGGCTGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4152)	1	HMGB1_-_31040100.23-P1	HMGB1	P1	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCGTGCGCAGTTCCCCCCA (SEQ ID NO: 1007)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCCGTGCGCAGTTCCCCCCAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2580)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTGGGGGGAACTGCGCACGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4153)	1	HMGB1_-_31039806.23-P1	HMGB1	P1	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTAGCCAATAGGAGCCGCGC (SEQ ID NO: 1008)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTAGCCAATAGGAGCCGCGCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2581)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGCGCGGCTCCTATTGGCTACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4154)	1	HMGB1_+_31040082.23-P1	HMGB1	P1	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GACCACGCTCGCGCGGACCA (SEQ ID NO: 1009)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGACCACGCTCGCGCGGACCAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2582)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTGGTCCGCGCGAGCGTGGTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4155)	1	HMGB1_-_31191681.23-P2	HMGB1	P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCACCTCCGCGGGTCACCCC (SEQ ID NO: 1010)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCACCTCCGCGGGTCACCCCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2583)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGGGGTGACCCGCGGAGGTGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4156)	1	HMGB1_-_31191644.23-P2	HMGB1	P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTGACCCGCGGAGGTGGGAG (SEQ ID NO: 1011)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTGACCCGCGGAGGTGGGAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2584)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTCCCACCTCCGCGGGTCACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4157)	1	HMGB1_+_31191616.23-P2	HMGB1	P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGAGAGGGCGAAGGTAGGC (SEQ ID NO: 1012)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAGAGAGGGCGAAGGTAGGCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2585)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGCCTACCTTCGCCCTCTCTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4158)	1	HNRNPA1_-_54674507.23-P1P2	HNRNPA1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGGCGGGGTAAAAAAGAGA (SEQ ID NO: 1013)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAGGCGGGGTAAAAAAGAGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2586)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCTCTTTTTTACCCCGCCTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4159)	1	HNRNPA1_-_54674493.23-P1P2	HNRNPA1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGTAAAAAAGAGAGGGCGA (SEQ ID NO: 1014)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGTAAAAAAGAGAGGGCGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2587)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCGCCCTCTCTTTTTTACCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4160)	1	HNRNPA1_-_54674499.23-P1P2	HNRNPA1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGGAGGTCGAGACCGAGGG (SEQ ID NO: 1015)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAGGAGGTCGAGACCGAGGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2588)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCCTCGGTCTCGACCTCCTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4161)	1	HNRNPUL1_-_41770613.23-P1P2	HNRNPUL1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCTTCGCCTCCTGACAGGAA (SEQ ID NO: 1016)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCTTCGCCTCCTGACAGGAAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2589)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTTCCTGTCAGGAGGCGAAGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4162)	1	HNRNPUL1_-_41770343.23-P1P2	HNRNPUL1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTCCCCCTTCGCCTCCTGAC (SEQ ID NO: 1017)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTCCCCCTTCGCCTCCTGACgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2590)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGTCAGGAGGCGAAGGGGGACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4163)	1	HNRNPUL1_-_41770338.23-P1P2	HNRNPUL1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCCGCGGCTGGGGAACCAA (SEQ ID NO: 1018)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCCCGCGGCTGGGGAACCAAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2591)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTTGGTTCCCCAGCCGCGGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4164)	1	HNRNPUL2_+_62494886.23-P1P2	HNRNPUL2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGACGGTTCGCAGGGGAGG (SEQ ID NO: 1019)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGcgacggttcgcaggggagggtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2592)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCTCCCCTGCGAACCGTCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4165)	1	HNRNPUL2_+_62494658.23-P1P2	HNRNPUL2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCTCGGTCGACGGTTCGCAG (SEQ ID NO: 1020)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGctcggtcgacggttcgcaggtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2593)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTGCGAACCGTCGACCGAGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4166)	1	HNRNPUL2_+_62494664.23-P1P2	HNRNPUL2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na

【表４１－３４】



GAGAGGTGGGCGGGTGG (SEQ ID NO: 1021)	TATGAAGCAGTAAGGCGTcaacttgtgGagtggcaggcgcggg (SEQ ID NO: 2594)	TCAGCAGGAGAGTTTAGGCAGGTTAGGTCTTAAAGTGTCCCAG (SEQ ID NO: 4167)	1	HPTBP3_+_2: 11137782 3-P1P2	HPTBP3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGGTGGCGGAGGCGA (SEQ ID NO: 1022)	TATGAACCACTTAAGGCGTcaacttgtgGaggtggcgcggcgcc (SEQ ID NO: 2595)	TCACCAGCAGAGTTTAGGCAGGTTAGGTCTTAAAGCTAGTGG (SEQ ID NO: 4168)	1	HPTBP3_+_2: 11137482 3-P1P2	HPTBP3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
CGGCTCGGCGCGCTGCGCAG (SEQ ID NO: 1023)	TATGAACCACTTAAGGCGTcaacttgtgGaggtggcgcggcgcc (SEQ ID NO: 2596)	TCACCAGCAGAGTTTAGGCAGGTTAGGTCTTAAAGCCGACGTCC (SEQ ID NO: 4169)	1	HPTBP3_+_2: 11137752 3-P1P2	HPTBP3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCAGGCGCGGTGCACGA (SEQ ID NO: 1024)	TATGAACCACTTAAGGCGTcaacttgtgGCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2597)	TCACCAGCAGAGTTTAGGCAGGTTAGGTCTTAAAGCTAGTGGTTCAT (SEQ ID NO: 4170)	1	HUS1_+_465: 19943 23-P1P2	HUS1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGATGAAGGCGGTTT (SEQ ID NO: 1025)	TATGAACCACTTAAGGCGTcaacttgtgGGGATGAAGGCGGTTT (SEQ ID NO: 2598)	TCACCAGCAGAGTTTAGGCAGGTTAGGTCTTAAAGTTGAAAGGC (SEQ ID NO: 4171)	1	HUS1_+_480: 19133 23-P1P2	HUS1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTACCCACAGAGAGGCCCG (SEQ ID NO: 1026)	TATGAACCAGTAAGGCGTcaacttgtgGTACCCACAGAGAG (SEQ ID NO: 2599)	TCACCAGCAGAGTTTACGGAGGTTAGGTCTTAAACCGGGGGGG (SEQ ID NO: 4172)	1	HUS1_+_480: 19133 23-P1P2	HUS1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGTTTCCGCGCCAAGATC (SEQ ID NO: 1027)	TATGAACCAGTAAGGCGTcaacttgtgGAGTTTCCGCGCCA (SEQ ID NO: 2600)	TCACCAGCAGAGTTTAGGCAGGTTAGGTCTTAAGATGTCATTT (SEQ ID NO: 4173)	1	HUS1B_+_6: 56918 23-P1P2	HUS1B	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCACGCGGAATCCCCCT (SEQ ID NO: 1028)	TATGAACCACTTAAGGCGTcaacttgtgGCACGCGGAATCCC (SEQ ID NO: 2601)	TCACCAGCAGAGTTTAGGCAGGTTAGGTCTTAAAGCTGAAGGG (SEQ ID NO: 4174)	1	HUS1B_+_6: 56917 23-P1P2	HUS1B	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCAAGCCTGTGGTGCGAG (SEQ ID NO: 1029)	TATGAACCACTTAAGGCGTcaacttgtgGCAAGCCTGTGGTG (SEQ ID NO: 2602)	TCACCAGCAGAGTTTACGGAGGTTAGGTCTTAAACCACCTCG (SEQ ID NO: 4175)	1	HUS1B_+_6: 56767 23-P1P2	HUS1B	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGTGACTGCAGGTAGGCG (SEQ ID NO: 1030)	TATGAACCACTTAAGGCGTcaacttgtgGGTGACTGCAGGTA (SEQ ID NO: 2603)	TCACCAGCAGAGTTTAGGCAGGTTAGGTCTTAAAGCCGGGGGC (SEQ ID NO: 4176)	1	HUWE1_+_5: 37109123-P1P2	HUWE1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGTTCCGGTGTGGTGCGAG (SEQ ID NO: 1031)	TATGAACCACTTAAGGCGTcaacttgtgGGTTCCGGTGTGGTG (SEQ ID NO: 2604)	TCACCAGCAGAGTTTACGGAGGTTAGGTCTTAAACCCAACGAAT (SEQ ID NO: 4177)	1	HUWE1_+_5: 37109263-P1P2	HUWE1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTCCTTCGTGGGAATTCGTT (SEQ ID NO: 1032)	TATGAACCACTTAAGGCGTcaacttgtgGTCCTTCGTGGGAT (SEQ ID NO: 2605)	TCACCAGCAGAGTTTACGGAGGTTAGGTCTTAAACCCAACGAAT (SEQ ID NO: 4178)	1	HUWE1_+_5: 37109263-P1P2	HUWE1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCCGAGGCCCGCGATATG (SEQ ID NO: 1033)	TATGAAGCAGTAAGGCGTcaacttgtgCCGGGAGCCGCGCCA (SEQ ID NO: 2606)	TCAGCAGGAGAGTTTAGGCAGGTTAGGTCTTAAAGCTGCCAATA (SEQ ID NO: 4179)	1	NR3_-_120690875 23-P1P2	NR3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAGCGGGTGCTGCTAGG (SEQ ID NO: 1034)	TATGAACCACTTAAGGCGTcaacttgtgGGAGCGGGTGCTG (SEQ ID NO: 2607)	TCACCAGCAGAGTTTAGGCAGGTTAGGTCTTAAACCCGCTAG (SEQ ID NO: 4180)	1	RNR3_-_120686869 23-P1P2	NR3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGGGGGGGGCAAGAGGCG (SEQ ID NO: 1035)	TATGAACCACTTAAGGCGTcaacttgtgGgggggggcaagaggcgc (SEQ ID NO: 2608)	TCACCAGCAGAGTTTAGGCTTAGGTCTTAAACCTCGCGG (SEQ ID NO: 4181)	1	NR3_-_126691040 23-P1P2	NR3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCAATCGCTGCTCGTTAAA (SEQ ID NO: 1036)	TATGAACCACTTAAGGCGTcaacttgtgGCAATCGCTGCTCGT (SEQ ID NO: 2609)	TCACCAGCAGAGTTTAGGCAGGTTAGGTCTTAAACCGTTTAAGG (SEQ ID NO: 4182)	1	NIP_-_115480322 23-P1P2	NIP	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGCTACTTACGTGGGAAC (SEQ ID NO: 1037)	TATGAACCACTTAAGGCGTcaacttgtgGCGCTACTTACGTG (SEQ ID NO: 2610)	TCACCAGCAGAGTTTAGGCAGGTTAGGTCTTAAACCCGCGGTTCC (SEQ ID NO: 4183)	1	NIP_-_115480278 23-P1P2	NIP	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na

【表４１－３５】



GGCAAGAGGAGCTCAAC TCG (SEQ ID NO: 1038)	TATGAACCACTAAGGCTCcaacctgtggGGCAAGAGGAGCT CAATCCGgttaagagctaaggtgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2811)	TCACCAGCAAGAGTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGAGTTG ACGTCCTTCTTGGCCAACAAGGTGGACCGCCTTAGTGCTTCATA (SEQ ID NO: 4184)	1	INIP - 115486357 23-P1P2	INIP	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGCCGCCGTTTCGCTCT CTG (SEQ ID NO: 1039)	TATGAACCACTAAGGCTCcaacctgtggGAGCGCCGTTTCG CTCTCTGgttaagagctaaggtgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2812)	TCACCAGCAAGAGTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCAGAGAG CGAAGCGCGGCTCCAAGAAGGTGGACGCCTTAGTGCTTCATA (SEQ ID NO: 4185)	1	INO80 - 41402824 2 3-P1P2	INO80	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGGAAGCGGAGCGAGCGA CAC (SEQ ID NO: 1040)	TATGAACCACTAAGCGCGTcaacctgtggAGCGAAGCGGAGC GAGAACAGgttaagagctaaggtgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2813)	TCACCAGCAAGAGTTTACGCAGCTTAGCGCTTAAACCGTCGTCG GCTCCGCTCCTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGCTTCATA (SEQ ID NO: 4186)	1	INO80 - 41405446 2 3-P1P2	INO80	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGAACCGGCGGCTCCAC CGT (SEQ ID NO: 1041)	TATGAACCACTAAGGCGTcaacctgtggCGAACCGCCGGCT CCAGCGTGgttaagagctaaggtgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2814)	TCACCAGCAAGAGTTTACGCAGCGTTAGCTCTTAAACCGCAGGC AGCGTGCTCGTTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGCTTCATA (SEQ ID NO: 4187)	1	INO80_+_41 40852533 23-P1P2	INO80	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGGCACCTCTGGGGCTA TGG (SEQ ID NO: 1042)	TATGAACCACTAAGGCGTcaacctgtggGAGCACCTCTGGG CGCTATGTgttaagagctaaggtgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2815)	TCACCAGCAAGAGTTTACGCAGCGTTAGCTCTTAAACCCATAGGCT CCACGAGGTGCTCCAACAAGGTGCGACGCCTTAGTGCTTCATA (SEQ ID NO: 4188)	1	INO80B_-_74682268 2 3-P1P2	INO80B	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGGGCGTGTGGAGCACCT CTC (SEQ ID NO: 1043)	TATGAACCACTAAGGCGTcaacctgtggGCGGGCGTGGGAGCAGC ACCTCTGgttaagagctaaggtgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2816)	TCACCAGCAAGAGTTTACGCAGCGTTAGCTCTTAAACCAGAGGCT GCTCCCACGCGGCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGCTTCATA (SEQ ID NO: 4189)	1	INO80B_+_74682279 2 3-P1P2	INO80B	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAGCTAAGCTGTGGCGCG CGT (SEQ ID NO: 1044)	TATGAACCACTAAGGCTCcaacctgtggCGAGCTAAGCGTGTG GGCGCGTgttaagagctaaggtgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2817)	TCACCAGCAAGAGTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCAGCGCTCC CACAGCTTACTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGCTTCATA (SEQ ID NO: 4190)	1	INO80B_+_74682268 2 3-P1P2	INO80B	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAAGGACTCGGAGTGTGCGA TCG (SEQ ID NO: 1045)	TATGAACCACTAAGGCGTcaacctgtggAAGGACTCGGAGT GTGCGAGTgttaagagctaaggtgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2818)	TCACCAGCAAGAGTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGCATGCGA CTCCGGAGTGTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGCTTCATA (SEQ ID NO: 4191)	1	INO80C_+_33 3777851 23-P1P2	INO80C	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAAGTTCGCAAGGCCCGC GCT (SEQ ID NO: 1046)	TATGAACCACTAAGGCGTcaacctgtggGAAGTTCGCAAGG CCCGCGCTgttaagagctaaggtgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2819)	TCACCAGCAAGAGTTTACGCAGCGTTAGCTCTTAAACGAGTCGCGG GCCTTGGAACTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGCTTCATA (SEQ ID NO: 4192)	1	INO80C_+_3 3677873 23-P1P2	INO80C	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCGGGGCTGTGGGAAAAA GGT (SEQ ID NO: 1047)	TATGAACCACTAAGGCGTcaacctgtggCGCCCGGGGCTGTGGGA AAAAGGTgttaagagctaaggtgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2820)	TCACCAGCAAGAGTTTACGCAGCGTTAGCTCTTAAACAGCCTTTTT CCCAGACGCGGGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGCTTCATA (SEQ ID NO: 4193)	1	INO80C_+_3 3677884 23-P1P2	INO80C	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCTCCTACAGCACCACCT CAC (SEQ ID NO: 1048)	TATGAACCACTAAGGCGTcaacctgtggCCTCCTCGTACAGCAC CACTACgttaagagctaaggtgCGTAAAGTCTCGTCGTGA (SEQ ID NO: 2821)	TCACCAGCAAGAGTTTACGCAGCGTTAGCTCTTAAACGTGTAGTGG TGCTGTACGCAGGCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGCTTCATA (SEQ ID NO: 4194)	1	INO80D_-_20695925 34 23-P1P2	INO80D	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAGGACGCTGGCAAATGG ACT (SEQ ID NO: 1049)	TATGAACCACTAAGGCGTcaacctgtggGGAGGACGCTGGCA ATGGACTgttaagagctaaggtgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2822)	TCACCAGCAAGAGTTTACGCAGCGTTAGCTCTTAAACAGTCCAATT GCCAACGCGCCTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGCTTCATA (SEQ ID NO: 4195)	1	INO80D_-_20695971 11 23-P1P2	INO80D	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCCGGGGCTGTGACAAG AAG (SEQ ID NO: 1050)	TATGAACCACTAAGGCGTcaacctgtggCGGCCGGGGCTGTGA CAAGAAGgttaagagctaaggtgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2823)	TCACCAGCAAGAGTTTACGCAGCGTTAGCTCTTAAACCTTGTTGT ACAAGCCCCGGGCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGCTTCATA (SEQ ID NO: 4196)	1	INO80D_+_20695936 23-P1P2	INO80D	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTAGCGGGAGGGGAGAC TCT (SEQ ID NO: 1051)	TATGAACCACTAAGGCGTcaacctgtggGTAGCGGGAGGGG AGACTCTgttaagagctaaggtgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2824)	TCACCAGCAAGAGTTTACGCAGCGTTAGCTCTTAAACGAGTGCT GCCCTCCGGCTAGCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGCTTCATA (SEQ ID NO: 4197)	1	INO80E_+_3000761 12 3-P1P2	INO80E	P1P2	HNRP3 - 30007611 2 3-P1P2	HNRP3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCGGGGAGCTTGGTCGTG AGG (SEQ ID NO: 1052)	TATGAACCACTAAGGCGTcaacctgtggGGCGGGGAGCTTGGT CGTGAGGgttaagagctaaggtgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2825)	TCACCAGCAAGAGTTTACGCAGCGTTAGCTCTTAAACCCGTGAGCAT GCAAGCCGCCCGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGCTTCATA (SEQ ID NO: 4198)	1	INO80E_+_3 0009804 23-P1P2	INO80E	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTCAACGGTAGCTTCGTTC CG (SEQ ID NO: 1053)	TATGAACCACTAAGGCGTcaacctgtggGTCAACGCTAGCGTT CTTCCGgttaagagctaaggtgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2826)	TCACCAGCAAGAGTTTACGCAGCGTTAGCTCTTAAACCCGAAACA AGCTACCGGGTGACCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGCTTCATA (SEQ ID NO: 4199)	1	INO80E_+_3 0009876 23-P1P2	INO80E	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAATAAGCGCTATCGGGA GGA (SEQ ID NO: 1054)	TATGAACCACTAAGCGCGTcaacctgtggGAATAAGCGCTATC GGGAGGAgttaagagctaaggtgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2827)	TCACCAGCAAGAGTTTACGCAGCGTTAGCTCTTAAACGTCCTCCCA TCCGCGCTATTCCCAACAAGGTGGACGCCGCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4200)	1	INTS3_+_15 3705561 23-P1P2	INTS3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na

【表４１－３６】

GAGCGGCCATAGTGGAAGGG (SEQ ID NO: 1055)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAGCGGCCATAGTGGAAGGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2628)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCTTCCACTATGGCCGCTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4201)	2	INTS3_+_153700538.23-P1P2	INTS3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGTGAGGCAATAAGCGCTAT (SEQ ID NO: 1056)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGTGAGGCAATAAGCGCTATgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2629)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACATAGCGCTTATTGCCTCACCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4202)	2	INTS3_+_153700598.23-P1P2	INTS3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGGAGGCGGGGTACGACG (SEQ ID NO: 1057)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGGAGGCGGGGTACGACGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2630)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGTCGTACCCCCGCCTCCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4203)	1	INTS6_+_52026860.23-P1P2	INTS6	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGACTCCCTCCGCACCCCGG (SEQ ID NO: 1058)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGACTCCCTCCGCACCCCGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2631)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCGGGGTGCGGAGGGAGTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4204)	1	INTS6_-_52027135.23-P1P2	INTS6	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGGTACGACGGGGAGCACT (SEQ ID NO: 1059)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGGTACGACGGGGAGCACTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2632)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACAGTGCTCCCCGTCGTACCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4205)	1	INTS6_+_52026851.23-P1P2	INTS6	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGGAGAGCAGAAGCGGTAA (SEQ ID NO: 1060)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGGAGAGCAGAAGCGGTAAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2633)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTTACCGCTTCTGCTCTCCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4206)	1	IPMK_-_60027394.23-P1P2	IPMK	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGGCTCGGTTCTGTCTACC (SEQ ID NO: 1061)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGGCTCGGTTCTGTCTACCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2634)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGGTAGACAGAACCGAGCCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4207)	1	IPMK_+_60027626.23-P1P2	IPMK	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGTCGCCGTCAGGGCCCCA (SEQ ID NO: 1062)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGTCGCCGTCAGGGCCCCAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2635)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTGGGGCCCTGACGGCGACGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4208)	1	IPMK_+_60027676.23-P1P2	IPMK	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCCAGCCCTAGGGCCGCAT (SEQ ID NO: 1063)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCCCAGCCCTAGGGCCGCATgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2636)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACATGCGGCCCTAGGGCTGGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4209)	1	KAT2A_-_40273376.23-P1P2	KAT2A	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCTCCCCCGCAGCGGAGAG (SEQ ID NO: 1064)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCCTCCCCCGCAGCGGAGAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2637)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTCTCCGCTGCGGGGGAGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4210)	1	KAT2A_-_40273345.23-P1P2	KAT2A	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCCTGGGAAGGTTCCGCCA (SEQ ID NO: 1065)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGgcCTGGGAAGGTTCCGCCAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2638)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTGGCGGAACCTTCCCAGGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4211)	1	KAT2A_-_40273323.23-P1P2	KAT2A	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCAGGCGCCCGAGCCCCCGG (SEQ ID NO: 1066)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCAggcgcccgagccccgggtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2639)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCGGGGGCTCGGGCGCCTGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4212)	1	KAT2B_+_20082102.23-P1P2	KAT2B	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGACTACCAGAGCCCGAGA (SEQ ID NO: 1067)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGACTACCAGAGCCCGAGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2640)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCTCGGGCTCTGGTAGTCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4213)	1	KAT2B_-_20081907.23-P1P2	KAT2B	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCTCCTGCCGTGCTCCGGGG (SEQ ID NO: 1068)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCTCCTGCCGTGCTCCGGGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2641)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCCCGGAGCACGGCAGGAGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4214)	1	KAT2B_-_20081967.23-P1P2	KAT2B	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCCAGGGTCGGCTACTGGG (SEQ ID NO: 1069)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCCAGGGTCGGCTACTGGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2642)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCCAGTAGCCGACCCTGGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4215)	1	KAT5_+_65479809.23-P1P2	KAT5	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCGGGACTAAGGAACCTGA (SEQ ID NO: 1070)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCGGGACTAAGGAACCTGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2643)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCAGGTTCCTTAGTCCCGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4216)	1	KAT5_-_65479954.23-P1P2	KAT5	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGTGAGTCCGGTGCCCGGGG (SEQ ID NO: 1071)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGTGAGTCCGGTGCCCGGGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2644)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCCCGGGCACCGGACTCACCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4217)	1	KAT5_-_65479771.23-P1P2	KAT5	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na

【表４１－３７】

GCCTGGCGCAGAGCAGCGGG (SEQ ID NO: 1072)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCCTGGCGCAGAGCAGCGGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2645)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCGCTGCTCTGCGCCAGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4218)	1	KAT6A_-_41909290.23-P1P2	KAT6A	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAGATGCCCCAAACTGACA (SEQ ID NO: 1073)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGAGATGCCCCAAACTGACAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2646)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTGTCAGTTTGGGGCATCTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4219)	1	KAT6A_-_41909485.23-P1P2	KAT6A	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAGCTCACTGTCTCCAAGA (SEQ ID NO: 1074)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGAGCTCACTGTCTCCAAGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2647)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCTTGGAGACAGTGAGCTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4220)	1	KAT6A_+_41909489.23-P1P2	KAT6A	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GACAACAGGGGGACACAAAA (SEQ ID NO: 1075)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGACAACAGGGGGACACAAAAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2648)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTTTTGTGTCCCCCTGTTGTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4221)	1	KAT6B_-_76586407.23-P1P2	KAT6B	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GACAGGGGGACACAAAATGG (SEQ ID NO: 1076)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGACAGGGGGACACAAAATGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2649)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCATTTTGTGTCCCCCTGTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4222)	1	KAT6B_-_76586410.23-P1P2	KAT6B	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTGTCAACGACAACAACAGG (SEQ ID NO: 1077)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTGTCAACGACAACAACAGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2650)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCTGTTGTTGTCGTTGACACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4223)	1	KAT6B_-_76586396.23-P1P2	KAT6B	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GACTGATACAGAGGCCGCCA (SEQ ID NO: 1078)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGACTGATACAGAGGCCGCCAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2651)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTGGCGGCCTCTGTATCAGTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4224)	1	KAT7_-_47866121.23-P1P2	KAT7	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGGGATCGTCCGCAGGATT (SEQ ID NO: 1079)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAGGGATCGTCCGCAGGATTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2652)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACAATCCTGCGGACGATCCCTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4225)	1	KAT7_-_47866099.23-P1P2	KAT7	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTGTATCAGTCCCAATCCTG (SEQ ID NO: 1080)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTGTATCAGTCCCAATCCTGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2653)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCAGGATTGGGACTGATACACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4226)	1	KAT7_+_47866087.23-P1P2	KAT7	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GACTTCCCTTCCCGCGATGG (SEQ ID NO: 1081)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGACTTCCCTTCCCGCGATGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2654)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCATCGCGGGAAGGGAAGTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4227)	1	KAT8_-_31129008.23-P1	KAT8	P1	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCACAGGGAGCTGCTGCGG (SEQ ID NO: 1082)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCACAGGGAGCTGCTGCGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2655)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCGCAGCAGCTCCCTGTGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4228)	1	KAT8_-_31129029.23-P1	KAT8	P1	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGTTGCGGCGGGGACTTCAG (SEQ ID NO: 1083)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGTTGCGGCGGGGACTTCAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2656)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTGAAGTCCCCGCCGCAACCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4229)	1	KAT8_-_31129050.23-P1	KAT8	P1	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCTGCAGGAGAAGGAGTCCC (SEQ ID NO: 1084)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCTGCAGGAGAAGGAGTCCCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2657)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGGGACTCCTTCTCCTGCAGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4230)	1	KAT8_-_31141602.23-P2	KAT8	P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGTTCTGACAGTAAATCTA (SEQ ID NO: 1085)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGTTCTGACAGTAAATCTAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2658)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTAGATTTACTGTCAGAACCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4231)	1	KAT8_+_31141331.23-P2	KAT8	P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTCAGGATGTAAAAGACGAA (SEQ ID NO: 1086)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTCAGGATGTAAAAGACGAAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2659)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTTCGTCTTTTACATCCTGACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4232)	1	KAT8_+_31141409.23-P2	KAT8	P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAAGCAGTAGGATCGGCCAG (SEQ ID NO: 1087)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAAGCAGTAGGATCGGCCAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2660)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTGGCCGATCCTACTGCTTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4233)	1	KDM4A_-_44115875.23-P1P2	KDM4A	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCAGATGCCGACTTTAGAGG (SEQ ID NO: 1088)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCAGATGCCGACTTTAGAGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2661)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCTCTAAAGTCGGCATCTGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4234)	1	KDM4A_-_44115826.23-P1P2	KDM4A	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na

【表４１－３８】

GCGCCTGCTGGAAAAGCAGT (SEQ ID NO: 1089)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGCCTGCTGGAAAAGCAGTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2662)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACACTGCTTTTCCAGCAGGCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4235)	1	KDM4A_-_44115863.23-P1P2	KDM4A	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCACCCCGAGGGACCCCCTA (SEQ ID NO: 1090)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCACCCCGAGGGACCCCCTAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2663)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTAGGGGGTCCCTCGGGGTGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4236)	1	KEAP1_+_10613787.23-P1P2	KEAP1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCCCTGGCCTCAGGCGGTA (SEQ ID NO: 1091)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCCCTGGCCTCAGGCGGTAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2664)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTACCGCCTGAGGCCAGGGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4237)	1	KEAP1_-_10613538.23-P1P2	KEAP1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTGGAGCCGAGGCCCCCCGA (SEQ ID NO: 1092)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTGGAGCCGAGGCCCCCCGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2665)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCGGGGGGCCTCGGCTCCACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4238)	1	KEAP1_+_10613947.23-P1P2	KEAP1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAATGCCGTGGCGCGAACTT (SEQ ID NO: 1093)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAATGCCGTGGCGCGAACTTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2666)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACAAGTTCGCGCCACGGCATTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4239)	1	LIG1_+_48673564.23-P1P2	LIG1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGCGAACTTGGGACTGCAG (SEQ ID NO: 1094)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGCGAACTTGGGACTGCAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2667)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTGCAGTCCCAAGTTCGCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4240)	1	LIG1_+_48673554.23-P1P2	LIG1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGTCTGCGCGCGAATGCCG (SEQ ID NO: 1095)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGTCTGCGCGCGAATGCCGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2668)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGGCATTCGCGCGCAGACGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4241)	1	LIG1_+_48673576.23-P1P2	LIG1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCAGGCGCTCCAACCGTCGT (SEQ ID NO: 1096)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCAGGCGCTCCAACCGTCGTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2669)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACACGACGGTTGGAGCGCCTGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4242)	1	LIG3_-_33307576.23-P1P2	LIG3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGGCTCCGGCGCTCACCGT (SEQ ID NO: 1097)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGGCTCCGGCGCTCACCGTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2670)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACACGGTGAGCGCCGGAGCCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4243)	1	LIG3_+_33307610.23-P1P2	LIG3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAGCAAGTTCCGAGGCCTA (SEQ ID NO: 1098)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGAGCAAGTTCCGAGGCCTAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2671)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTAGGCCTCGGAACTTGCTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4244)	1	LIG3_-_33307616.23-P1P2	LIG3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGTCAGGTGGGAAGGGTGT (SEQ ID NO: 1099)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGTCAggtgggaagggtgtgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2672)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACACACCCTTCCCACCTGACGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4245)	1	LIG4_+_108867815.23-P1	LIG4	P1	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCGCCAGCTTCCGGCTTAG (SEQ ID NO: 1100)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCGCCAGCTTCCGGCTTAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2673)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTAAGCCGGAAGCTGGCGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4246)	1	LIG4_+_108867854.23-P1	LIG4	P1	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTTCAGGCTTGACGTCAGGT (SEQ ID NO: 1101)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTTCAGGCTTGACGTCAggtgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2674)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACACCTGACGTCAAGCCTGAACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4247)	1	LIG4_+_108867826.23-P1	LIG4	P1	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GATCCCTAGGTCCTGGAGCA (SEQ ID NO: 1102)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGATCCCTAGGTCCTGGAGCAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2675)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTGCTCCAGGACCTAGGGATCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4248)	1	LIG4_-_108870652.23-P2	LIG4	P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGCCAAGATCCCTAGGTCC (SEQ ID NO: 1103)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGCCAAGATCCCTAGGTCCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2676)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGGACCTAGGGATCTTGGCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4249)	1	LIG4_-_108870645.23-P2	LIG4	P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGTGGAAGGCCAAGATCCCT (SEQ ID NO: 1104)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGTGGAAGGCCAAGATCCCTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2677)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACAGGGATCTTGGCCTTCCACCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4250)	1	LIG4_-_108870639.23-P2	LIG4	P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCCGAGGCCCCGGGTTGAG (SEQ ID NO: 1105)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCCGAGGCCCCGGGTTGAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2678)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTCAACCCGGGGCCTCGGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4251)	1	MAD2L2_+_11741173.23-P1P2	MAD2L2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na

【表４１－３９】

GGCCGCGGGGAGCCACCGAC (SEQ ID NO: 1106)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGgccgcggggAGCCACCGACgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2679)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGTCGGTGGCTCCCCGCGGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4252)	1	MAD2L2_-_11741158.23-P1P2	MAD2L2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCGGGAGGCGCGATCGGTC (SEQ ID NO: 1107)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCGGGAGGCGCGATCGGTCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2680)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGACCGATCGCGCCTCCCGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4253)	1	MAD2L2_+_11741155.23-P1P2	MAD2L2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGCGCCAGGTACCACGAGT (SEQ ID NO: 1108)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAGCGCCAGGTACCACGAGTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2681)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACACTCGTGGTACCTGGCGCTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4254)	1	MAU2_+_19431732.23-P1P2	MAU2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAAGCAGGCGCGCGAGACG (SEQ ID NO: 1109)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGAAGCAGGCGCGCGAGACGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2682)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGTCTCGCGCGCCTGCTTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4255)	1	MAU2_+_19431606.23-P1P2	MAU2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTGGCGGCGGCTTGTTGTTG (SEQ ID NO: 1110)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTGGCGGCGGCTTGTTGTTGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2683)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCAACAACAAGCCGCCGCCACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4256)	1	MAU2_-_19431659.23-P1P2	MAU2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GACTCCGCCATAGAGCAGGG (SEQ ID NO: 1111)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGACTCCGCCATAGAGCAGGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2684)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCCTGCTCTATGGCGGAGTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4257)	1	MBD2_+_51750822.23-P1P2	MBD2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGGGTCTCCGGGATTCCAA (SEQ ID NO: 1112)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGcgggTCTCCGGGATTCCAAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2685)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTTGGAATCCCGGAGACCCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4258)	1	MBD2_+_51750973.23-P1P2	MBD2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGATTCCAAGGGCTCGGTTA (SEQ ID NO: 1113)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGATTCCAAGGGCTCGGTTAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2686)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTAACCGAGCCCTTGGAATCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4259)	1	MBD2_+_51750962.23-P1P2	MBD2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCGACAGCCCCGACCTTCT (SEQ ID NO: 1114)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCCGACAGCCCCGACCTTCTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2687)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACAGAAGGTCGGGGCTGTCGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4260)	1	MBD3_-_1592569.23-P1P2	MBD3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGGCCGCGCAGGGCCTCAA (SEQ ID NO: 1115)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGGCCGCGCAGGGCCTCAAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2688)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTTGAGGCCCTGCGCGGCCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4261)	1	MBD3_+_1592484.23-P1P2	MBD3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAACAGCCGCGGCAAGTGG (SEQ ID NO: 1116)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGgAACAGCCGCGGCAAGTgggtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2689)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCACTTGCCGCGGCTGTTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4262)	1	MBD3_+_1592727.23-P1P2	MBD3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCCAGCGCCGCAACGCCCA (SEQ ID NO: 1117)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCCCAGCGCCGCAACGCCCAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2690)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTGGGCGTTGCGGCGCTGGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4263)	1	MBD4_-_129158724.23-P1P2	MBD4	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCGGTGCCGTGAGCTGAAG (SEQ ID NO: 1118)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCCGGTGCCGTGAGCTGAAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2691)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTTCAGCTCACGGCACCGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4264)	1	MBD4_+_129158749.23-P1P2	MBD4	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCCGCAACGCCCAGGGTGT (SEQ ID NO: 1119)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCCGCAACGCCCAGGGTGTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2692)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACACACCCTGGGCGTTGCGGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4265)	1	MBD4_-_129158730.23-P1P2	MBD4	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGGCGCGATCTGGATTTGG (SEQ ID NO: 1120)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGGCGCGATCTGGATTTGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2693)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCAAATCCAGATCGCGCCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4266)	2	MCM10_-_13203752.23-P1P2	MCM10	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGGCGTGCGTGTGACCCTC (SEQ ID NO: 1121)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGGCGTGCGTGTGACCCTcgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2694)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGAGGGTCACACGCACGCCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4267)	2	MCM10_-_13203645.23-P1P2	MCM10	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGTGAACGAAGAAGGCGTCC (SEQ ID NO: 1122)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGTGAACGAAGAAGGCGTCCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2695)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGGACGCCTTCTTCGTTCACCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4268)	2	MCM10_-_13203599.23-P1P2	MCM10	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na

【表４１－４０】

GGATCGTGGTACTGCTATGG (SEQ ID NO: 1123)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGATCGTGGTACTGCTATGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2696)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCATAGCAGTACCACGATCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4269)	2	MCM2_-_127317315.23-P1P2	MCM2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGTAGTGGCGGAGAGGATCG (SEQ ID NO: 1124)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGTAGTGGCGGAGAGGATCGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2697)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGATCCTCTCCGCCACTACCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4270)	2	MCM2_-_127317301.23-P1P2	MCM2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTGTTGCTGTAGTGGCGGAG (SEQ ID NO: 1125)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTGTTGCTGTAGTGGCGGAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2698)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTCCGCCACTACAGCAACACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4271)	2	MCM2_-_127317294.23-P1P2	MCM2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGTGGCGCAGGCGAATCCT (SEQ ID NO: 1126)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGTGGCGCAGGCGAATCCTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2699)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACAGGATTCGCCTGCGCCACGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4272)	1	MCM6_+_136633947.23-P1P2	MCM6	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGACTTGTGGCGGTCGAGCG (SEQ ID NO: 1127)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGACTTGTGGCGGTCGAGCGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2700)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGCTCGACCGCCACAAGTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4273)	1	MCM6_+_136633964.23-P1P2	MCM6	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCAAATATGGACCTCGCGG (SEQ ID NO: 1128)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCAAATATGGACCTCGCGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2701)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCGCGAGGTCCATATTTGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4274)	1	MCM6_+_136633919.23-P1P2	MCM6	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GATCGCTGCCGAGGGCCGTG (SEQ ID NO: 1129)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGATCGCTGCCGAGGGCCGTGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2702)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCACGGCCCTCGGCAGCGATCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4275)	1	MCM7_-_99698936.23-P1P2	MCM7	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCGCGCTTGGCGGGCTCAG (SEQ ID NO: 1130)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCCGCGCTTGGCGGGCTCAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2703)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTGAGCCCGCCAAGCGCGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4276)	1	MCM7_-_99698958.23-P1P2	MCM7	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAGGTCCCGGTGAAATCAG (SEQ ID NO: 1131)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGgaggTCCCGGTGAAATCAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2704)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTGATTTCACCGGGACCTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4277)	1	MCM7_+_99698070.23-P1P2	MCM7	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGGAAGTAGACGTACCTCA (SEQ ID NO: 1132)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGGAAGTAGACGTACCTCAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2705)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTGAGGTACGTCTACTTCCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4278)	1	MCRS1_+_49961900.23-P1P2	MCRS1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCCGGACCGGGTTAGAATC (SEQ ID NO: 1133)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCCGGACCGGGTTAGAATCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2706)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGATTCTAACCCGGTCCGGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4279)	1	MCRS1_+_49961667.23-P1P2	MCRS1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGTCGCCGCGGAGAAATTGT (SEQ ID NO: 1134)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGTCGCCGCGGAGAAATTGTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2707)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACACAATTTCTCCGCGGCGACCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4280)	1	MCRS1_+_49961849.23-P1P2	MCRS1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCGCGCGGGGACTTAAAGT (SEQ ID NO: 1135)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCGCGCGGGGACTTAAAGTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2708)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACACTTTAAGTCCCCGCGCGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4281)	1	MDC1_+_30685020.23-P1P2	MDC1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCTGCCGGCAACGGATAGA (SEQ ID NO: 1136)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCTGCCGGCAACGGATAGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2709)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCTATCCGTTGCCGGCAGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4282)	1	MDC1_-_30685387.23-P1P2	MDC1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGGTTGCGCGTTGCAGTCG (SEQ ID NO: 1137)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGGTTGCGCGTTGCAGTCGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2710)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGACTGCAACGCGCAACCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4283)	1	MDC1_-_30685505.23-P1P2	MDC1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAAGCAGCCAAGCTCGCCG (SEQ ID NO: 1138)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGAAGCAGCCAAGCTCGCCGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2711)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGGCGAGCTTGGCTGCTTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4284)	1	MDM2_+_69201973.23-P1P2	MDM2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCAAGAAGCCGAGCCCGAG (SEQ ID NO: 1139)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCAAGAAGCCGAGCCCGAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2712)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTCGGGCTCGGCTTCTTGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4285)	1	MDM2_-_69202052.23-P1P2	MDM2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na

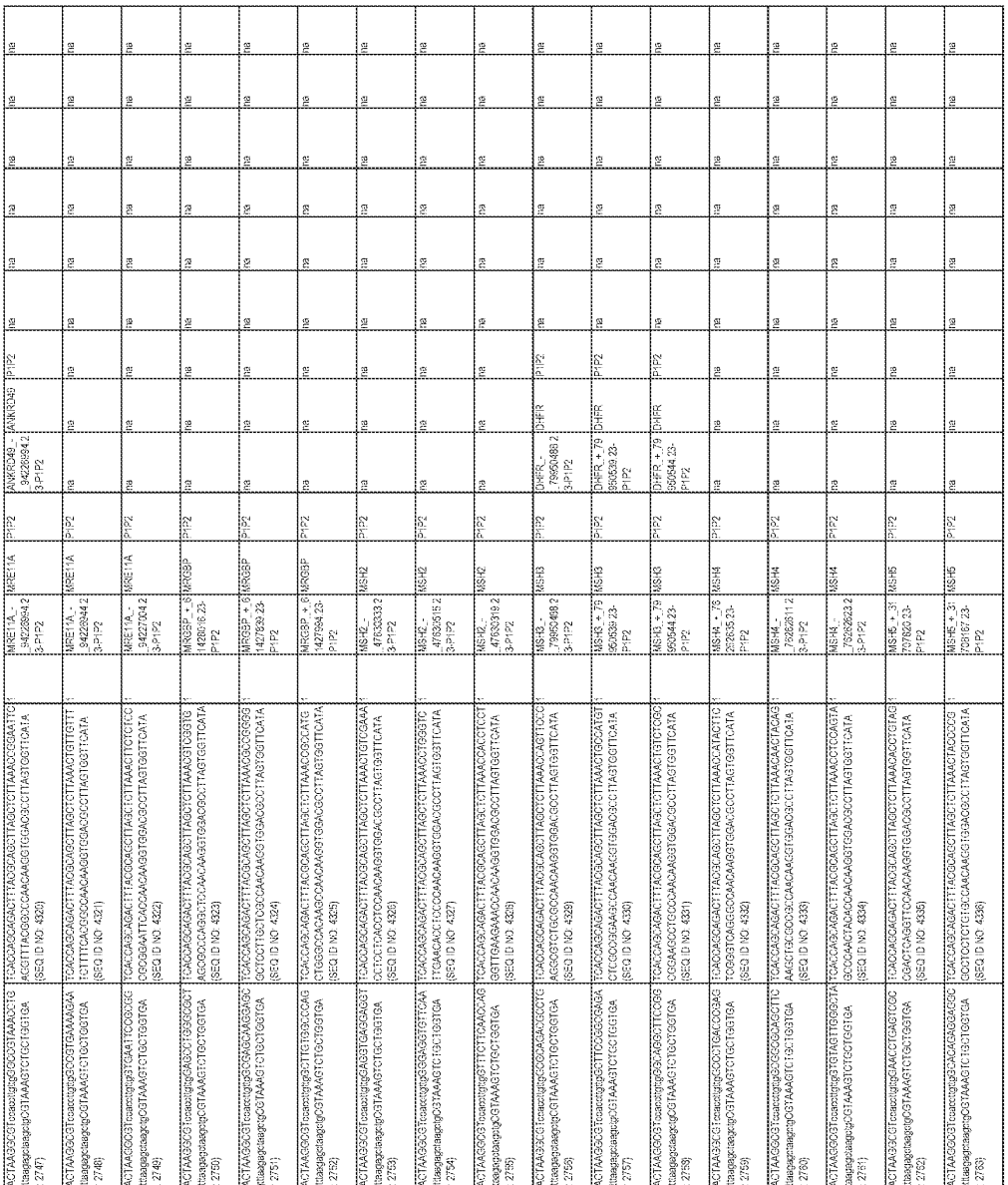
【表４１－４１】

GGCCCTGTGTGTCGGAAAGA (SEQ ID NO: 1140)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCCCTGTGTGTCGGAAAGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2713)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCTTTCCGACACACAGGGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4286)	1	MDM2_-_69202029.23-P1P2	MDM2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAACATGGCGATGCACAACA (SEQ ID NO: 1141)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAACATGGCGATGCACAACAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2714)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTGTTGTGCATCGCCATGTTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4287)	1	MEAF6_+_37980328.23-P1P2	MEAF6	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCCGGGTGTCCGGGATCTG (SEQ ID NO: 1142)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCCGGGTGTCCGGGATCTGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2715)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCAGATCCCGGACACCCGGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4288)	1	MEAF6_-_37980319.23-P1P2	MEAF6	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGGTGTCCGGGATCTGCGG (SEQ ID NO: 1143)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGGTGTCCGGGATCTGCGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2716)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCGCAGATCCCGGACACCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4289)	1	MEAF6_-_37980322.23-P1P2	MEAF6	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GATAAACAGGAAGCGGGCGG (SEQ ID NO: 1144)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGATAAACAGGAAGCGGGCGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2717)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCGCCCGCTTCCTGTTTATCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4290)	1	MGEA5_+_103578175.23-P1P2	MGEA5	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCAGCAGAGGGAGAGCTCG (SEQ ID NO: 1145)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCAGCAGAGGGAGAGCTCGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2718)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGAGCTCTCCCTCTGCTGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4291)	1	MGEA5_+_103578148.23-P1P2	MGEA5	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCGCCCCAGCTTAAAGCCG (SEQ ID NO: 1146)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCGCCCCAGCTTAAAGCCGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2719)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGGCTTTAAGCTGGGGCGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4292)	1	MGEA5_+_103577995.23-P1P2	MGEA5	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGACGCCCGCAGGTCCTCG (SEQ ID NO: 1147)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGACGCCCGCAGGTCCTCGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2720)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGAGGACCTGCGGGCGTCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4293)	1	MGMT_-_131265539.23-P1P2	MGMT	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAAAGGCTGGGCAACACCT (SEQ ID NO: 1148)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGAAAGGCTGGGCAACACCTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2721)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACAGGTGTTGCCCAGCCTTTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4294)	1	MGMT_+_131265722.23-P1P2	MGMT	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTGCGCACCGCGAGGACCTG (SEQ ID NO: 1149)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTGCGCACCGCGAGGACCTGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2722)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCAGGTCCTCGCGGTGCGCACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4295)	1	MGMT_+_131265524.23-P1P2	MGMT	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGGCGGCTGGACGAGACAG (SEQ ID NO: 1150)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGGCGGCTGGACGAGACAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2723)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTGTCTCGTCCAGCCGCCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4296)	1	MLH1_-_37035083.23-P1P2	MLH1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGTGGCAGGGGTTATTCGG (SEQ ID NO: 1151)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGTGGCAGGGGTTATTCGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2724)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCGAATAACCCCTGCCACGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4297)	1	MLH1_-_37035067.23-P1P2	MLH1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGCACGTCAGGGAACCCGG (SEQ ID NO: 1152)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGCACGTCAGGGAACCCGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2725)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCGGGTTCCCTGACGTGCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4298)	1	MLH1_+_37035280.23-P1P2	MLH1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGTCCGAGGCGGTTGGTGT (SEQ ID NO: 1153)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGTCCGAGGCGGTTGGTGTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2726)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACACACCAACCGCCTCGGACGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4299)	1	MLH3_+_75518106.23-P1P2	MLH3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCACGAGCCTCAAGATCCA (SEQ ID NO: 1154)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCACGAGCCTCAAGATCCAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2727)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTGGATCTTGAGGCTCGTGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4300)	1	MLH3_+_75518140.23-P1P2	MLH3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTCTCCGACACCAACCGCCT (SEQ ID NO: 1155)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTCTCCGACACCAACCGCCTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2728)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACAGGCGGTTGGTGTCGGAGACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4301)	1	MLH3_-_75518124.23-P1P2	MLH3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAACGCGAACTAGAGACCGT (SEQ ID NO: 1156)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAACGCGAACTAGAGACCGTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2729)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACACGGTCTCTAGTTCGCGTTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4302)	1	MMS19_-_99258162.23-P1P2	MMS19	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na

【表４１－４２】

GGAGGGAGCGGCCTCAGTAC (SEQ ID NO: 1157)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGAGGGAGCGGCCTCAGTACgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2730)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGTACTGAGGCCGCTCCCTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4303)	1	MMS19_+_99257963.23-P1P2	MMS19	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTCGTGCACGAGGCCCCATA (SEQ ID NO: 1158)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTCGTGCACGAGGCCCCATAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2731)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTATGGGGCCTCGTGCACGACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4304)	1	MMS19_-_99258097.23-P1P2	MMS19	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAAATGTGAGCGGGTACGAC (SEQ ID NO: 1159)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAAATGTGAGCGGGTACGACgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2732)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGTCGTACCCGCTCACATTTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4305)	2	MMS22L_+_97730961.23-P1P2	MMS22L	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGCCGGGTACGCGGGATAC (SEQ ID NO: 1160)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAGCCGGGTACGCGGGATACgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2733)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGTATCCCGCGTACCCGGCTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4306)	2	MMS22L_+_97730904.23-P1P2	MMS22L	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAACGCTCCCTCCCCGGCT (SEQ ID NO: 1161)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGAACGCTCCCTCCCCGGCTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2734)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACAGCCGGGGAGGGAGCGTTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4307)	2	MMS22L_-_97730796.23-P1P2	MMS22L	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCTGCCAAGCGCCTGTTGGT (SEQ ID NO: 1162)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCTGCCAAGCGCCTGTTGGTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2735)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACACCAACAGGCGCTTGGCAGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4308)	2	MNAT1_-_61201494.23-P1P2	MNAT1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGCGCCTGCGAGAGTCTGT (SEQ ID NO: 1163)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGCGCCTGCGAGAGTCTGTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2736)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACACAGACTCTCGCAGGCGCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4309)	2	MNAT1_-_61201567.23-P1P2	MNAT1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTCCCTTCGCGAAAGAGCAC (SEQ ID NO: 1164)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTCCCTTCGCGAAAGAGCACgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2737)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGTGCTCTTTCGCGAAGGGACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4310)	2	MNAT1_+_61201445.23-P1P2	MNAT1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCGGCCCAGGATGTAGAGC (SEQ ID NO: 1165)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCCGGCCCAGGATGTAGAGCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2738)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGCTCTACATCCTGGGCCGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4311)	1	MORF4L1_-_79165256.23-P1P2	MORF4L1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCTAACGGCGCAGGAGATAG (SEQ ID NO: 1166)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCTAACGGCGCAGGAGATAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2739)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTATCTCCTGCGCCGTTAGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4312)	1	MORF4L1_-_79165449.23-P1P2	MORF4L1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCTGCGGGCGCTGGCAAATC (SEQ ID NO: 1167)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCTGCGGGCGCTGGCAAATCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2740)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGATTTGCCAGCGCCCGCAGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4313)	1	MORF4L1_-_79165238.23-P1P2	MORF4L1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGACCACGGAAGCACCCCT (SEQ ID NO: 1168)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGACCACGGAAGCACCCCTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2741)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACAGGGGTGCTTCCGTGGTCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4314)	1	MPG_+_128226.23-P1P2	MPG	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGCTCCGCCCCGGTCCTAG (SEQ ID NO: 1169)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGCTCCGCCCCGGTCCTAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2742)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTAGGACCGGGGCGGAGCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4315)	1	MPG_-_128233.23-P1P2	MPG	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTGGGACTCGGACCCCGGCG (SEQ ID NO: 1170)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTGGGACTCGGACCCCGGCGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2743)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGCCGGGGTCCGAGTCCCACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4316)	1	MPG_+_128262.23-P1P2	MPG	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGTCTGTCGGTCAGACCAA (SEQ ID NO: 1171)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAGTCTGTCGGTCAGACCAAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2744)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTTGGTCTGACCGACAGACTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4317)	1	MPLKIP_+_40174449.23-P1P2	MPLKIP	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCAGTTCCGGTGGGAGAACG (SEQ ID NO: 1172)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCAGTTCCGGTGGGAGAACGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2745)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGTTCTCCCACCGGAACTGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4318)	1	MPLKIP_+_40174195.23-P1P2	MPLKIP	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCTCCACCCGGACCAGGGTA (SEQ ID NO: 1173)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCTCCACCCGGACCAGGGTAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2746)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTACCCTGGTCCGGGTGGAGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4319)	1	MPLKIP_-_40174132.23-P1P2	MPLKIP	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na

【表４１－４３】



10

20

30

40

50

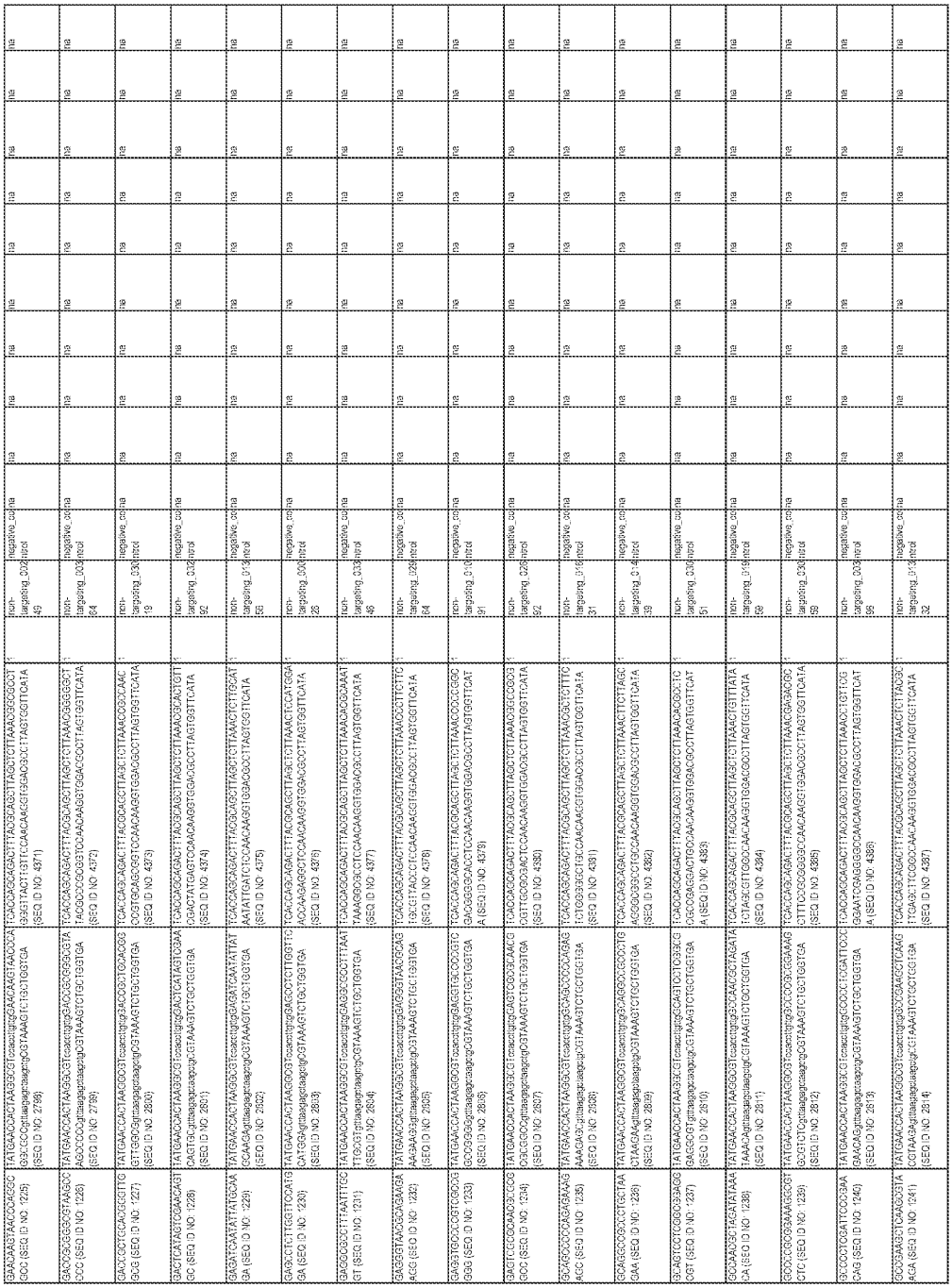
【表４１－４４】

GCAGTAACCTGAGTCGCTAC (SEQ ID NO: 1191)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCAGTAACCTGAGTCGCTACgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2764)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGTAGCGACTCAGGTTACTGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4337)	1	MSH5_+_31707824.23-P1P2	MSH5	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGGAGCCGCGCGGTAGATG (SEQ ID NO: 1192)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAGGAGCCGCGCGGTAGATGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2765)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCATCTACCGCGCGGCTCCTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4338)	1	MSH6_-_48010319.23-P1P2	MSH6	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGAGCTCCGTCCGACAGAA (SEQ ID NO: 1193)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGAGCTCCGTCCGACAGAAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2766)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTTCTGTCGGACGGAGCTCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4339)	1	MSH6_-_48010349.23-P1P2	MSH6	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTCCGTCCGACAGAACGGTT (SEQ ID NO: 1194)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTCCGTCCGACAGAACGGTTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2767)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACAACCGTTCTGTCGGACGGACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4340)	1	MSH6_-_48010354.23-P1P2	MSH6	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAAGGAGCCGGGGGCCGCGA (SEQ ID NO: 1195)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGaaggagccgggggccgcgagtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2768)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCGCGGCCCCCGGCTCCTTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4341)	1	MTA1_+_105886510.23-P1P2	MTA1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCCGGGCATAAAGGCGGTG (SEQ ID NO: 1196)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGgccgggcATAAAGGCGGTGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2769)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCACCGCCTTTATGCCCGGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4342)	1	MTA1_+_105886406.23-P1P2	MTA1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTCGGGGCCGGGCATAAAGG (SEQ ID NO: 1197)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGtcggggccgggcATAAAGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2770)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCTTTATGCCCGGCCCCGACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4343)	1	MTA1_+_105886411.23-P1P2	MTA1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGGAAGGAGGCGAACCCTG (SEQ ID NO: 1198)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGGAAGGAGGCGAACCCTGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2771)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCAGGGTTCGCCTCCTTCCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4344)	1	MTA2_+_62369279.23-P1P2	MTA2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGATGAACCGCGACGGCTG (SEQ ID NO: 1199)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGATGAACCGCGACGGCTGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2772)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCAGCCGTCGCGGTTCATCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4345)	1	MTA2_+_62369066.23-P1P2	MTA2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGGCCGGGATGAACCGCGA (SEQ ID NO: 1200)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGGCCGGGATGAACCGCGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2773)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCGCGGTTCATCCCGGCCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4346)	1	MTA2_+_62369072.23-P1P2	MTA2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCATGTACCGGGTCGGAGGT (SEQ ID NO: 1201)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCATGTACCGGGTCGGAGGTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2774)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACACCTCCGACCCGGTACATGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4347)	1	MTA3_-_42795917.23-P1P2	MTA3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCTGCTGCCTCGCCACGGGG (SEQ ID NO: 1202)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGctgctgccTCGCCACggggtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2775)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCCCGTGGCGAGGCAGCAGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4348)	1	MTA3_+_42795764.23-P1P2	MTA3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCCAACTGCCGGGAGCCAA (SEQ ID NO: 1203)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCCAACTGCCGGGAGCCAAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2776)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTTGGCTCCCGGCAGTTGGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4349)	1	MTA3_-_42796005.23-P1P2	MTA3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GACGGGGCCCCAAACACAGG (SEQ ID NO: 1204)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGACGGGGCCCCAAACACAGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2777)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCTGTGTTTGGGGCCCCGTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4350)	1	MUS81_+_65628068.23-P1P2	MUS81	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCACAGGGGGCACTAACGAG (SEQ ID NO: 1205)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCACAGGGGGCACTAACGAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2778)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTCGTTAGTGCCCCCTGTGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4351)	1	MUS81_+_65628055.23-P1P2	MUS81	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTGGGGCCCCGTGATCTCAA (SEQ ID NO: 1206)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTGGGGCCCCGTGATCTCAAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2779)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTTGAGATCACGGGGCCCCACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4352)	1	MUS81_-_65628100.23-P1P2	MUS81	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTGAAGACAGCAGAACACGG (SEQ ID NO: 1207)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTGAAGACAGCAGAACACGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2780)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCGTGTTCTGCTGTCTTCACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4353)	1	MUTYH_-_45805607.23-P1P2	MUTYH	P1P2	TOE1_-_45805607.23-P1P2	TOE1	P1P2	na	na	na	na	na	na

【表４１－４５】

GCTCGGGCTCATAGTTCTAG (SEQ ID NO: 1208)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCTCGGGCTCATAGTTCTAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2781)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTAGAACTATGAGCCCGAGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4354)	1	MUTYH_-_45806055.23-P1P2	MUTYH	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAGGCTCCTCAAGCTTCAG (SEQ ID NO: 1209)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGAGGCTCCTCAAGCTTCAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2782)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTGAAGCTTGAGGAGCCTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4355)	1	MUTYH_-_45806073.23-P1P2	MUTYH	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCAAAGCTTCCCACCCTCCC (SEQ ID NO: 1210)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCAAAGCTTCCCACCCTCCCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2783)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGGGAGGGTGGGAAGCTTTGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4356)	1	NABP1_+_192543266.23-P1P2	NABP1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCACAGCGGGCGGTGGAGT (SEQ ID NO: 1211)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCACAGCGGGCGGTGGAGTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2784)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACACTCCACCGCCCGCTGTGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4357)	1	NABP1_+_192543448.23-P1P2	NABP1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTGTGACAGCGAAACGGGAG (SEQ ID NO: 1212)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTGTGACAGCGAAACGGGAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2785)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTCCCGTTTCGCTGTCACACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4358)	1	NABP1_+_192542900.23-P1P2	NABP1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGCCGACGTAGACAGGGGT (SEQ ID NO: 1213)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAGCCGACGTAGACAGGGGTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2786)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACACCCCTGTCTACGTCGGCTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4359)	1	NABP2_+_56618339.23-P1	NABP2	P1	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCTGCCGGCTGGCTTGGGT (SEQ ID NO: 1214)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCCTGCCGGCTGGCTTGGGTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2787)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACACCCAAGCCAGCCGGCAGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4360)	1	NABP2_-_56618229.23-P1	NABP2	P1	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTCCACGGGGCAGCATCCGG (SEQ ID NO: 1215)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTCCACGGGGCAGCATCCGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2788)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGGATGCTGCCCCGTGGACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4361)	1	NABP2_-_56618158.23-P1	NABP2	P1	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGCCTTCGTCCCTCCTCGT (SEQ ID NO: 1216)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAGCCTTCGTCCCTCCTCGTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2789)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACACGAGGAGGGACGAAGGCTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4362)	1	NABP2_+_56615810.23-P2	NABP2	P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCAGGAGCTGCCTACGAGGA (SEQ ID NO: 1217)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCAGGAGCTGCCTACGAGGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2790)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCCTCGTAGGCAGCTCCTGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4363)	1	NABP2_-_56615822.23-P2	NABP2	P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTGCCTACGAGGAGGGACGA (SEQ ID NO: 1218)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTGCCTACGAGGAGGGACGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2791)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCGTCCCTCCTCGTAGGCACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4364)	1	NABP2_-_56615829.23-P2	NABP2	P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCAGGCTTACTACGTGACC (SEQ ID NO: 1219)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCCAGGCTTACTACGTGACCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2792)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGGTCACGTAGTAAGCCTGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4365)	1	NAT10_-_34127225.23-P1P2	NAT10	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGACACCAGGCATACGCTAG (SEQ ID NO: 1220)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGACACCAGGCATACGCTAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2793)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTAGCGTATGCCTGGTGTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4366)	1	NAT10_-_34127246.23-P1P2	NAT10	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTGTCTACCAGTTCCTGAGA (SEQ ID NO: 1221)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTGTCTACCAGTTCCTGAGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2794)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCTCAGGAACTGGTAGACACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4367)	1	NAT10_-_34127188.23-P1P2	NAT10	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GACATCGGTCCGGCTCCTCA (SEQ ID NO: 1222)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGACATCGGTCCGGCTCCTCAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2795)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTGAGGAGCCGGACCGATGTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4368)	1	NBN_-_90996806.23-P1P2	NBN	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GACGTGCAACCGCGTAACCG (SEQ ID NO: 1223)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGACGTGCAACCGCGTAACCGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2796)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGGTTACGCGGTTGCACGTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4369)	1	NBN_-_90996837.23-P1P2	NBN	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTGCTAGACGAGCGCGGATA (SEQ ID NO: 1224)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTGCTAGACGAGCGCGGATAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2797)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTATCCGCGCTCGTCTAGCACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4370)	1	NBN_-_90996860.23-P1P2	NBN	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na

【表４１－４６】



10

20

30

40

50

【表４１－４７】

GCCGGCAGTTGGGCAGTTTG (SEQ ID NO: 1242)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCCGGCAGTTGGGCAGTTTGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2815)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCAAACTGCCCAACTGCCGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4388)	1	non-targeting_00566	negative_control	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCTTACGTGGGATTCGGTT (SEQ ID NO: 1243)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCCTTACGTGGGATTCGGTTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2816)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACAACCGAATCCCACGTAAGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4389)	1	non-targeting_02359	negative_control	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGACATCGGTTACATGTGG (SEQ ID NO: 1244)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGACATCGGTTACATGTGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2817)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCACATGTAACCGATGTCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4390)	1	non-targeting_00097	negative_control	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGCCGGAATAGCACATCAA (SEQ ID NO: 1245)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGCCGGAATAGCACATCAAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2818)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTTGATGTGCTATTCCGGCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4391)	1	non-targeting_00678	negative_control	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGCGAAGACGCGACACCAG (SEQ ID NO: 1246)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGCGAAGACGCGACACCAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2819)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTGGTGTCGCGTCTTCGCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4392)	1	non-targeting_03086	negative_control	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGCGCCCATTCGGACTGTC (SEQ ID NO: 1247)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGCGCCCATTCGGACTGTCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2820)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGACAGTCCGAATGGGCGCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4393)	1	non-targeting_02293	negative_control	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGGATTCCCCCACGGCGA (SEQ ID NO: 1248)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGGATTCCCCCACGGCGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2821)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCGCCGTGGGGGGAATCCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4394)	1	non-targeting_01222	negative_control	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGGGGATGTCCACACTCGG (SEQ ID NO: 1249)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGGGGATGTCCACACTCGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2822)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCGAGTGTGGACATCCCCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4395)	1	non-targeting_01566	negative_control	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGTCGGGGAAGCCAACCTA (SEQ ID NO: 1250)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGTCGGGGAAGCCAACCTAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2823)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTAGGTTGGCTTCCCCGACGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4396)	1	non-targeting_03264	negative_control	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCTGAGATGACTCAACCACG (SEQ ID NO: 1251)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCTGAGATGACTCAACCACGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2824)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGTGGTTGAGTCATCTCAGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4397)	1	non-targeting_02937	negative_control	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCTGATACCGTAAATGACCC (SEQ ID NO: 1252)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCTGATACCGTAAATGACCCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2825)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGGGTCATTTACGGTATCAGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4398)	1	non-targeting_01042	negative_control	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCTGCACTACTAAACCTCCG (SEQ ID NO: 1253)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCTGCACTACTAAACCTCCGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2826)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGGAGGTTTAGTAGTGCAGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4399)	1	non-targeting_02821	negative_control	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCTTTATTACCGCAAGGAGA (SEQ ID NO: 1254)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCTTTATTACCGCAAGGAGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2827)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCTCCTTGCGGTAATAAAGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4400)	1	non-targeting_01528	negative_control	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAAACGACAGGGAACCCGT (SEQ ID NO: 1255)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGAAACGACAGGGAACCCGTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2828)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACACGGGTTCCCTGTCGTTTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4401)	1	non-targeting_00869	negative_control	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGACGGCCCAGAGTACAATA (SEQ ID NO: 1256)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGACGGCCCAGAGTACAATAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2829)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTATTGTACTCTGGGCCGTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4402)	1	non-targeting_00515	negative_control	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGACTACTCGTGGCGCTTGC (SEQ ID NO: 1257)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGACTACTCGTGGCGCTTGCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2830)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGCAAGCGCCACGAGTAGTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4403)	1	non-targeting_00155	negative_control	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGATCGCGCCACGAAAATAG (SEQ ID NO: 1258)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGATCGCGCCACGAAAATAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2831)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTATTTTCGTGGCGCGATCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4404)	1	non-targeting_02607	negative_control	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na

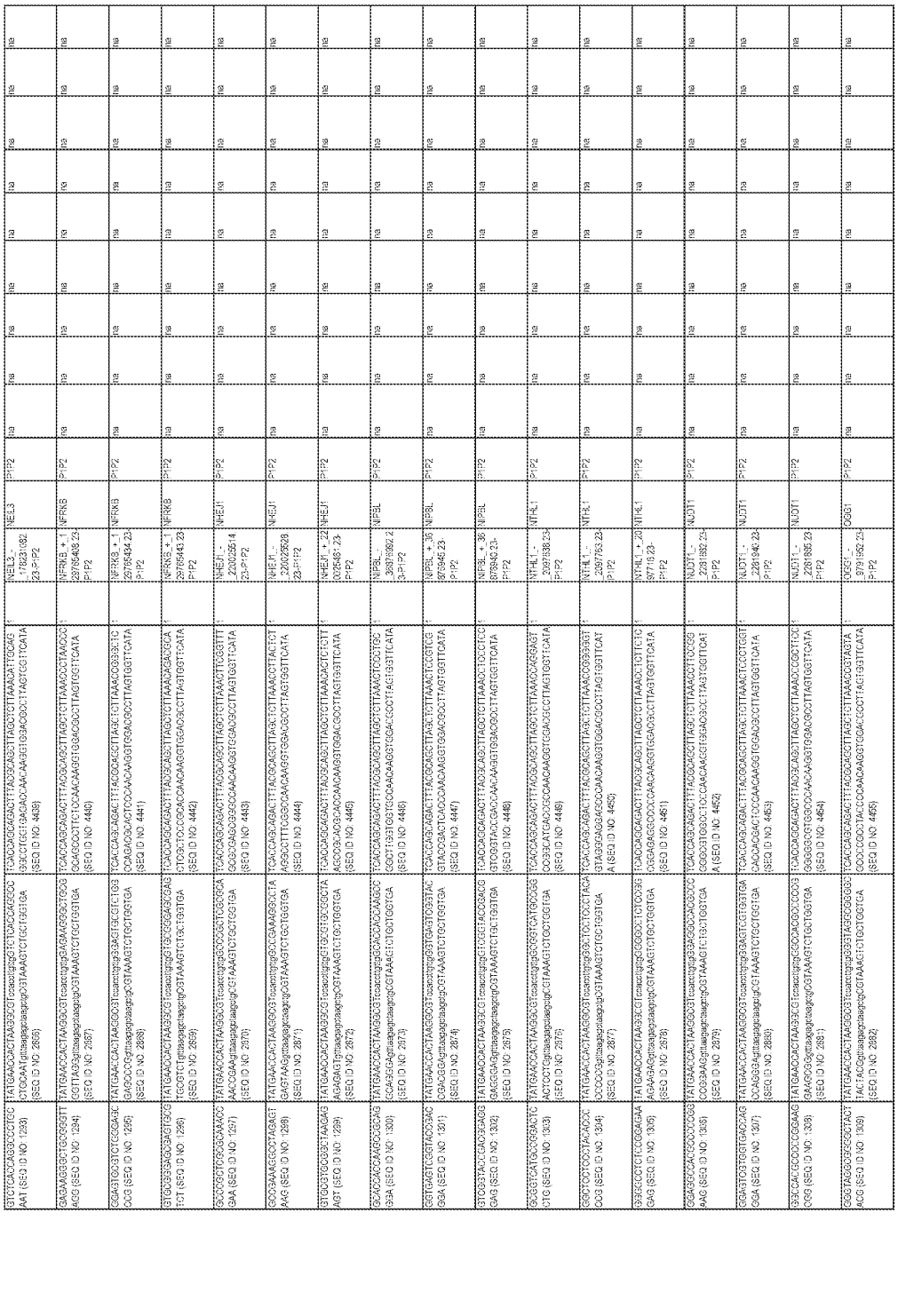
【表４１－４８】

GGCAGCGACCGGCATGCCGC (SEQ ID NO: 1259)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCAGCGACCGGCATGCCGCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2832)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGCGGCATGCCGGTCGCTGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4405)	1	non-targeting_00240	negative_control	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCCGCCAAACCGATCACGT (SEQ ID NO: 1260)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCCGCCAAACCGATCACGTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2833)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACACGTGATCGGTTTGGCGGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4406)	1	non-targeting_03451	negative_control	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCGTCGGCGCGACACTGCC (SEQ ID NO: 1261)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCGTCGGCGCGACACTGCCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2834)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGGCAGTGTCGCGCCGACGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4407)	1	non-targeting_02822	negative_control	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCTGCGTGCGCCGCGCACG (SEQ ID NO: 1262)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCTGCGTGCGCCGCGCACGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2835)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGTGCGCGGCGCACGCAGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4408)	1	non-targeting_00745	negative_control	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCTTGTCGAGTCCGAGCAA (SEQ ID NO: 1263)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCTTGTCGAGTCCGAGCAAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2836)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTTGCTCGGACTCGACAAGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4409)	1	non-targeting_02305	negative_control	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGCTCCAGTGTAAAACCCG (SEQ ID NO: 1264)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGCTCCAGTGTAAAACCCGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2837)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGGGTTTTACACTGGAGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4410)	1	non-targeting_00889	negative_control	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGGGATGGGAGACAATTGG (SEQ ID NO: 1265)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGGGATGGGAGACAATTGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2838)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCAATTGTCTCCCATCCCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4411)	1	non-targeting_03512	negative_control	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGGTCGAATCCACACGGTA (SEQ ID NO: 1266)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGGTCGAATCCACACGGTAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2839)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTACCGTGTGGATTCGACCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4412)	1	non-targeting_00740	negative_control	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGTAGCTTCGCTCCATCAG (SEQ ID NO: 1267)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGTAGCTTCGCTCCATCAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2840)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTGATGGAGCGAAGCTACCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4413)	1	non-targeting_03260	negative_control	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGTCGCACTGGGAACAACA (SEQ ID NO: 1268)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGTCGCACTGGGAACAACAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2841)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTGTTGTTCCCAGTGCGACCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4414)	1	non-targeting_02085	negative_control	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGTCTCGTACCGGCTGGTC (SEQ ID NO: 1269)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGTCTCGTACCGGCTGGTCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2842)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGACCAGCCGGTACGAGACCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4415)	1	non-targeting_03178	negative_control	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGTGGGTCACGCGGAAGGG (SEQ ID NO: 1270)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGTGGGTCACGCGGAAGGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2843)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCCTTCCGCGTGACCCACCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4416)	1	non-targeting_00074	negative_control	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGTCCAGGCACACTACCGGC (SEQ ID NO: 1271)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGTCCAGGCACACTACCGGCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2844)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGCCGGTAGTGTGCCTGGACCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4417)	1	non-targeting_02613	negative_control	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGTCCGAACAGCCCAGGCTC (SEQ ID NO: 1272)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGTCCGAACAGCCCAGGCTCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2845)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGAGCCTGGGCTGTTCGGACCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4418)	1	non-targeting_03460	negative_control	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGTCCGGAACCGCCCGAGGG (SEQ ID NO: 1273)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGTCCGGAACCGCCCGAGGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2846)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCCTCGGGCGGTTCCGGACCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4419)	1	non-targeting_03220	negative_control	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGTCTTTCGAAGGCAGCTTT (SEQ ID NO: 1274)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGTCTTTCGAAGGCAGCTTTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2847)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACAAAGCTGCCTTCGAAAGACCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4420)	1	non-targeting_03612	negative_control	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGTTGGCTGTACTGGGCCAA (SEQ ID NO: 1275)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGTTGGCTGTACTGGGCCAAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2848)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTTGGCCCAGTACAGCCAACCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4421)	1	non-targeting_00948	negative_control	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na

【表４１－４９】

GTAAGGACGACCCGTCACGG (SEQ ID NO: 1276)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTAAGGACGACCCGTCACGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2849)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCGTGACGGGTCGTCCTTACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4422)	1	non-targeting_00513	negative_control	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTCACCAGCGCATAAGCGCA (SEQ ID NO: 1277)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTCACCAGCGCATAAGCGCAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2850)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTGCGCTTATGCGCTGGTGACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4423)	1	non-targeting_00984	negative_control	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTCCTGGGCCGCAGATCGCT (SEQ ID NO: 1278)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTCCTGGGCCGCAGATCGCTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2851)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACAGCGATCTGCGGCCCAGGACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4424)	1	non-targeting_02942	negative_control	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTCTGGAGAGAGAGACGGGC (SEQ ID NO: 1279)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTCTGGAGAGAGAGACGGGCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2852)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGCCCGTCTCTCTCTCCAGACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4425)	1	non-targeting_03076	negative_control	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTGGAGTCCGCCTCTGTCGG (SEQ ID NO: 1280)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTGGAGTCCGCCTCTGTCGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2853)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGACAGAGGCGGACTCCACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4426)	1	non-targeting_02031	negative_control	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTGGCCCCCCGATCGTAGGT (SEQ ID NO: 1281)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTGGCCCCCCGATCGTAGGTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2854)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACACCTACGATCGGGGGGCCACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4427)	1	non-targeting_03026	negative_control	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTGGTTGAACAAGCCAATAG (SEQ ID NO: 1282)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTGGTTGAACAAGCCAATAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2855)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTATTGGCTTGTTCAACCACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4428)	1	non-targeting_02642	negative_control	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTTAGGGCGTAAGGGTTCGA (SEQ ID NO: 1283)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTTAGGGCGTAAGGGTTCGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2856)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCGAACCCTTACGCCCTAACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4429)	1	non-targeting_01594	negative_control	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTTGGTTACCCCTCGATTGG (SEQ ID NO: 1284)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTTGGTTACCCCTCGATTGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2857)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCAATCGAGGGGTAACCAACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4430)	1	non-targeting_03589	negative_control	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGCTAGCGTGGGACAGGGT (SEQ ID NO: 1285)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAGCTAGCGTGGGACAGGGTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2858)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACACCCTGTCCCACGCTAGCTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4431)	1	NEIL1_+_75639678.23-P1P2	NEIL1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCAACAGAACCATCTCAAGT (SEQ ID NO: 1286)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCAACAGAACCATCTCAAGTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2859)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACACTTGAGATGGTTCTGTTGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4432)	1	NEIL1_-_75639455.23-P1P2	NEIL1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCGGTACGCACAGGCCCTA (SEQ ID NO: 1287)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCGGTACGCACAGGCCCTAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2860)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTAGGGCCTGTGCGTACCGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4433)	1	NEIL1_+_75639581.23-P1P2	NEIL1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGGCCGCAGATCTACCGGA (SEQ ID NO: 1288)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAGGCCGCAGATCTACCGGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2861)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCCGGTAGATCTGCGGCCTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4434)	1	NEIL2_+_11627317.23-P1P2	NEIL2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCACAGCCGCTCCAGCTGG (SEQ ID NO: 1289)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCACAGCCGCTCCAGCTGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2862)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCAGCTGGAGCGGCTGTGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4435)	1	NEIL2_+_11627227.23-P1P2	NEIL2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGCGGGCGGCTGCACTCAC (SEQ ID NO: 1290)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGCGGGCGGCTGCACTCACgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2863)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGTGAGTGCAGCCGCCCGCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4436)	1	NEIL2_+_11627297.23-P1P2	NEIL2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GACCAGGCCCTGCAATCGGT (SEQ ID NO: 1291)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGACCAGGCCCTGCAATCGGTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2864)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACACCGATTGCAGGGCCTGGTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4437)	1	NEIL3_-_178231086.23-P1P2	NEIL3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GATCTCTGTGGCCGGCACTG (SEQ ID NO: 1292)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGATCTCTGTGGCCGGCACTGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2865)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCAGTGCCGGCCACAGAGATCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4438)	1	NEIL3_+_178231087.23-P1P2	NEIL3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na

【表４１－５０】

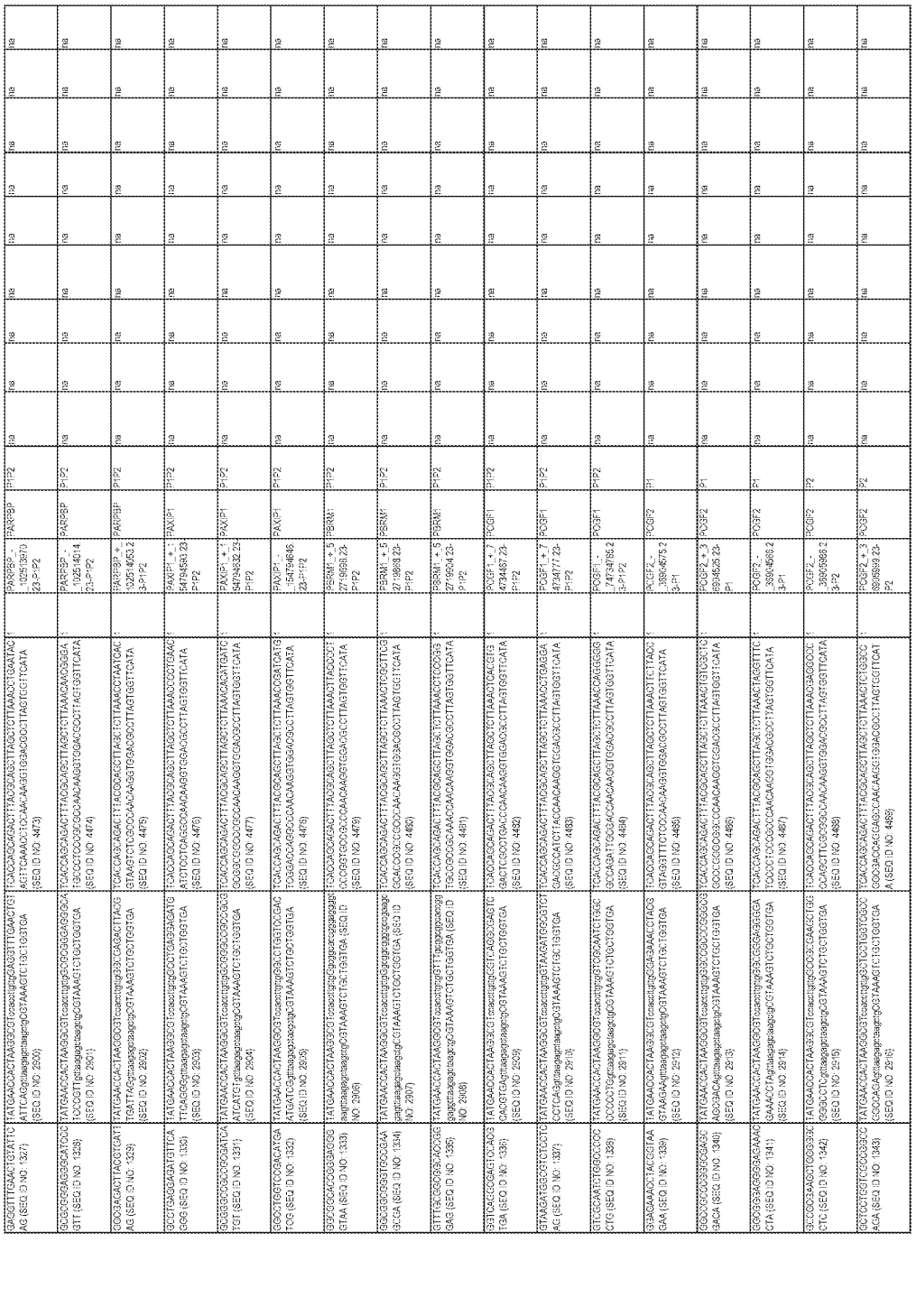


GTCTCAACCAGGCCCTC CAA1 (SEQ ID NO: 1293)	TATGAACCACTAAGGCG CTGCAATgttaaggtgtaaggtgD3TAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2855)	TCACCAGGAGACTTTAGGGACTGCTTAAACCCTAAGCCT GGCTTAGTgttaaggtgtaaggtgD3TAAAGTCTGCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4439)	NHEL3_-_17823182 23-P1P2	NHEL3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGAAGGGGCTGCGGGTT ACG (SEQ ID NO: 1294)	TATGAACCACTAAGGCG CGGTTAGgttaaggtgtaaggtgD3TAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2857)	TCACCAGGAGACTTTAGGGACTGCTTAAACCCTAAGCCT GCAGGCCTTCTCCAACAAGTGGACGGCTTAGTGTCATA (SEQ ID NO: 4440)	NFRKB_+_1 23976408.23-P1P2	NFRKB	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAGTGCGTCTCGGAGC CCG (SEQ ID NO: 1295)	TATGAACCACTAAGGCG TCGAGCCGgttaaggtgtaaggtgD3TAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2858)	TCACCAGGAGACTTTAGGGACTGCTTAAACCCTAAGCCT CCAGAGCAGCACTCCCACAAGGTGGACGGCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4441)	NFRKB_+_1 23795434.23-P1P2	NFRKB	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTGCGTGAGCGAGTGCG TCT (SEQ ID NO: 1296)	TATGAACCACTAAGGCG TGCGTCCTgttaaggtgtaaggtgD3TAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2859)	TCACCAGGAGACTTTAGGGACTGCTTAAACCCTAAGCCT CTTCGCTCCCGCACCAAGGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4442)	NFRKB_+_1 23795443.23-P1P2	NFRKB	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCCGGTCGGGCAAACC GAA (SEQ ID NO: 1297)	TATGAACCACTAAGGCG AACCGAAgttaaggtgtaaggtgD3TAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2870)	TCACCAGGAGACTTTAGGGACTGCTTAAACCCTAAGCCT GGGCGAGCGGGCGCAACAAGGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4443)	NHEJ1_-_22002661.4 23-P1P2	NHEJ1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCGAAAAGGCCCTAGAGT AAG (SEQ ID NO: 1298)	TATGAACCACTAAGGCG TCGAAAAGgttaaggtgtaaggtgD3TAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2871)	TCACCAGGAGACTTTAGGGACTGCTTAAACCCTAAGCCT CAGGCCTTTTCGGCGCCAACAAGGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4444)	NHEJ1_+_22002628 23-P1P2	NHEJ1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTGCGTGCGCGCTAAGAG AGT (SEQ ID NO: 1299)	TATGAACCACTAAGGCG TATGAAGAgttaaggtgtaaggtgD3TAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2872)	TCACCAGGAGACTTTAGGGACTGCTTAAACCCTAAGCCT AGCCGCAGCGCACCAACAAGGGTGGACGCCGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4445)	NHEJ1_+_22 00254871.23-P1P2	NHEJ1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCACCACCAAGCGCGCAG GGA (SEQ ID NO: 1300)	TATGAACCACTAAGGCG CCCAGTGTgttaaggtgtaaggtgD3TAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2873)	TCACCAGGAGACTTTAGGGACTGCTTAAACCCTAAGCCT CGGCTTGGTGCTCCCAACAAGGGTGGACGCCGCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4446)	NFBL_+_ 3697399212 3-P1P2	NFBL	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGTTGAGTCGGTACCGAC GGA (SEQ ID NO: 1301)	TATGAACCACTAAGGCG TCATGCCGgttaaggtgtaaggtgD3TAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2874)	TCACCAGGAGACTTTAGGGACTGCTTAAACCCTAAGCCT GTACCGACTCTACCCAACAAGGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4447)	NFBL_+_36 9759462.23-P1P2	NFBL	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTCGGTTCCGAGGGGAGG GAG (SEQ ID NO: 1302)	TATGAACCACTAAGGCG TATGAACCgttaaggtgtaaggtgD3TAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2875)	TCACCAGGAGACTTTAGGGACTGCTTAAACCCTAAGCCT GTCGGTACCGACCACAACAAGGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4448)	NFBL_+_36 9759462.23-P1P2	NFBL	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGGTCATGCCGGACTC CTG (SEQ ID NO: 1303)	TATGAACCACTAAGGCG TCAGGACGgttaaggtgtaaggtgD3TAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2876)	TCACCAGGAGACTTTAGGGACTGCTTAAACCCTAAGCCT CCCGCATCAGCCGCCAACAAGGGTCGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4449)	NTHL1_-_20971338.23-P1P2	NTHL1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCTCGTCGCCTACACCC CCG (SEQ ID NO: 1304)	TATGAACCACTAAGGCG TCCCCCGgttaaggtgtaaggtgD3TAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2877)	TCACCAGGAGACTTTAGGGACTGCTTAAACCCTAAGCCT TCACATCCTGCTACACCAACAAGGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4450)	NTHL1_-_20977763.23-P1P2	NTHL1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGTCCCCGTCTCCGGAGAA GAG (SEQ ID NO: 1305)	TATGAACCACTAAGGCG TATGAACCgttaaggtgtaaggtgD3TAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2878)	TCACCAGGAGACTTTAGGGACTGCTTAAACCCTAAGCCT TCGCAAGCGCCCCCAACCAAGGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4451)	NTHL1_+_20 9771923.23-P1P2	NTHL1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAGGCCACCGCCCCGGG AAG (SEQ ID NO: 1306)	TATGAACCACTAAGGCG TATGAACCgttaaggtgtaaggtgD3TAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2879)	TCACCAGGAGACTTTAGGGACTGCTTAAACCCTAAGCCT CGGCGTGGGCCTCCCAACCAAGGGTCTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4452)	NUDT1_-_2281882.23-P1P2	NUDT1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAGTCGTGGTGAGCGAG GGA (SEQ ID NO: 1307)	TATGAACCACTAAGGCG TCACCAGGgttaaggtgtaaggtgD3TAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2880)	TCACCAGGAGACTTTAGGGACTGCTTAAACCCTAAGCCT CACCAGCGAGCTCCCAACAAGGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4453)	NUDT1_-_2281940.23-P1P2	NUDT1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCCCACGCCCCCGGAAG CGG (SEQ ID NO: 1308)	TATGAACCACTAAGGCG GAAGCGGgttaaggtgtaaggtgD3TAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2881)	TCACCAGGAGACTTTAGGGACTGCTTAAACCCTAAGCCT GGAGCGGCGCTGTGGCGCCAACAAGGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4454)	NUDT1_-_2281885.23-P1P2	NUDT1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGTAGGGCGCGCGCTAGT ACG (SEQ ID NO: 1309)	TATGAACCACTAAGGCG TACTAGCGgttaaggtgtaaggtgD3TAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2882)	TCACCAGGAGACTTTAGGGACTGCTTAAACCCTAAGCCT CGCCCGCCTACCCCCAACAAGGGTCGGACGCCGCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4455)	DGCI_-_9791952.23-P1P2	DGCI	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na

【表４１－５１】

GTACGATGCCCCATGCGCCT (SEQ ID NO: 1310)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTACGATGCCCCATGCGCCTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2883)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACAGGCGCATGGGGCATCGTACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4456)	1	OGG1_+_9791991.23-P1P2	OGG1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTCAGAGCGAGGGCACGGGA (SEQ ID NO: 1311)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTCAGAGCGAGGGCACGGGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2884)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCCCGTGCCCTCGCTCTGACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4457)	1	OGG1_+_9792043.23-P1P2	OGG1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGGCGCCCCAGGAAGGAAT (SEQ ID NO: 1312)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAGGCGCCCCAGGAAGGAATgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2885)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACATTCCTTCCTGGGGCGCCTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4458)	1	PALB2_-_23652582.23-P1P2	PALB2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GATTTAATTGGCCGGAGTTT (SEQ ID NO: 1313)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGATTTAATTGGCCGGAGTTTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2886)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACAAACTCCGGCCAATTAAATCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4459)	1	PALB2_+_23652640.23-P1P2	PALB2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCTCTGACCCCGCTTTCCCA (SEQ ID NO: 1314)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCTCTGACCCCGCTTTCCCAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2887)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTGGGAAAGCGGGGTCAGAGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4460)	1	PALB2_+_23652376.23-P1P2	PALB2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GACCATGCTTGCCTGTTTAT (SEQ ID NO: 1315)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGACCATGCTTGCCTGTTTATgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2888)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACATAAACAGGCAAGCATGGTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4461)	1	PARG_+_51130346.23-ENST00000402038.3	PARG	ENST00000402038.3	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGACACAGGGCCCATAAAC (SEQ ID NO: 1316)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAGACACAGGGCCCATAAACgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2889)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGTTTATGGGCCCTGTGTCTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4462)	1	PARG_-_51130357.23-ENST000004	PARG	ENST00000402038.3	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCTAGTAGAATGTCTCTAA (SEQ ID NO: 1317)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGcctagtagaatgTCTCTAAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2890)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTTAGAGACATTCTACTAGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4463)	1	PARG_-_51130247.23-ENST000004	PARG	ENST00000402038.3	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGTGCGCTCACCCAGCCGC (SEQ ID NO: 1318)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGTGCGCTCACCCAGCCGCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2891)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGCGGCTGGGTGAGCGCACGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4464)	1	PARP1_-_226595726.23-P1P2	PARP1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCAATCTATCAGGGAACGG (SEQ ID NO: 1319)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCAATCTATCAGGGAACGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2892)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCGTTCCCTGATAGATTGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4465)	1	PARP1_+_226595771.23-P1P2	PARP1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCCGGTGCGGCGTGTTCGG (SEQ ID NO: 1320)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCCGGTGCGGCGTGTTCGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2893)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCGAACACGCCGCACCGGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4466)	1	PARP1_+_226595747.23-P1P2	PARP1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGCGGCGGCGACGGAGCAC (SEQ ID NO: 1321)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGCGGCGGCGACGGAGCACgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2894)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGTGCTCCGTCGCCGCCGCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4467)	1	PARP2_-_20811828.23-P1P2	PARP2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGCGACGGAGCACCGGCGG (SEQ ID NO: 1322)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGCGACGGAGCACCGGCGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2895)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCGCCGGTGCTCCGTCGCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4468)	1	PARP2_-_20811834.23-P1P2	PARP2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGCGGCGACGGAGCACCGG (SEQ ID NO: 1323)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGCGGCGACGGAGCACCGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2896)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCGGTGCTCCGTCGCCGCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4469)	1	PARP2_-_20811831.23-P1P2	PARP2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGTCAGGCGACCAGTCCCA (SEQ ID NO: 1324)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAGTCAGGCGACCAGTCCCAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2897)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTGGGACTGGTCGCCTGACTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4470)	1	PARP3_+_51976481.23-P1P2	PARP3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCTACCCCTCAGGACACAC (SEQ ID NO: 1325)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCCTACCCCTCAGGACACACgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2898)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGTGTGTCCTGAGGGGTAGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4471)	1	PARP3_-_51977062.23-P1P2	PARP3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGCCACATGAGCAGCGCTA (SEQ ID NO: 1326)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGCCACATGAGCAGCGCTAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2899)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTAGCGCTGCTCATGTGGCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4472)	1	PARP3_-_51976433.23-P1P2	PARP3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na

【表４１－５２】



GAGGTTTCGAACTGTATTC AG (SEQ ID NO: 1327)	TATGAACACACTAAG3GCGTccacctgtgcGAG3TTTGAACTGTT ACTTGAAACTGCACAACAAGTGTGAACGGTCAAGTCGTTCATA (SEQ ID NO: 2900)																							
GCGCGGGAGGGCATCGCC GTT (SEQ ID NO: 1328)	TATGAACACACTAAGGGCTccacctgtgcGCGGGAGGGCA TCGCGGTgttaagagtaagtgcGGTAAACTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2901)	TCACCAGCAGAGACTTTACGCACGCTTAGCTCTTAAACACAGGGA TGCACGTCGCGCAAGCACAAGAGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4474)	TAPRBP_-_10251380 73 23-3'P2	TAPRBP_-_10251401 14 23-3'P2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCGAGACTTACGCTCAAT AG (SEQ ID NO: 1329)	TATGAACCACACTTAACGGCGTccacctgtgcGAGCAAGTTACG TGATTACgttaagagtaagtgcGGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2902)	TCACCAGCAGAGACTTTACGCACGCTTAGCTCTTAAACGCTGAAT GAACATCTGGCGCAAGCAAGAGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4475)	TAPRBP_+_10251405 3.2 3-3'P2	TAXIP1_+_15794580 23-5'P2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCTGAAGGAGATGTTCA GGG (SEQ ID NO: 1330)	TATGAACCACTAAGGGCTccacctgtgcGCCTGAAGGAGA TTCAGGGgttaagagtaagtgcGGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2903)	TCACCAGCAGAGACTTTACGCACGCTTAGCTCTTAAACGCCTGAAG ATCTCGTCACGCCGCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4476)	TAXIP1_+_15794580 23-5'P2	TAXIP1_+_15794580 23-5'P2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGCGGCCGCCGGGATCA TGT (SEQ ID NO: 1331)	TATGAACCACTAAGGGCTccacctgtgcGCGGGCCGCCGGGA TCATCATCgttaagagtaagtgcGGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2904)	TCACCAGCAGAGACTTTACGCACGCTTAGCTCTTAAACGCATGATC GCGGCGCCGCCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4477)	TAXIP1_+_15794583 23-5'P2	TAXIP1_+_15794583 23-5'P2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCCTGGTCCGGACATGA TCG (SEQ ID NO: 1332)	TATGAACCACTAAGGGCTccacctgtgcGGCCTGGTCCGGACA TATGATCGgttaagagtaagtgcGGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2905)	TCACCAGCAGAGACTTTACGCACGCTTAGCTCTTAAACGCATCATG ATCGATCCGCGGACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4478)	TAXIP1_-_15794646 23-5'P2	TAXIP1_-_15794646 23-5'P2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCGCGCACCGGGAACGG GTAA (SEQ ID NO: 1333)	TATGAACCACTAAGGGCTccacctgtgcGTCCGCGCACCGGGA AGTTAAgttaagagtaagtgcGGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2906)	TCACCAGCAGAGACTTTACGCACGCTTAGCTCTTAAACGTTACGCCT CCCGGTGCGCGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4479)	PSRNM_+_527 19969.23-5'P2	PSRNM_+_527 19969.23-5'P2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCGGGCGGGTGCGCGAA GCGA (SEQ ID NO: 1334)	TATGAACCACTTAAGGGCTccacctgtgcgagcgggcgcgaagc gagttaagagtaagtgcGGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2907)	TCACCAGCAGAGACTTTACGCACGCTTAGCTCTTAAACGTCGCTTCG CGAACCGCGCCGCCGCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4480)	PSRNM_+_527 19969.23-5'P2	PSRNM_+_527 19969.23-5'P2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTTTGCGCGCGGCAGCGG GAG (SEQ ID NO: 1335)	TATGAACCACTAAGGGCTccacctgtgcGTTTgcgcgcgcaacggt gagttaagagtaagtgcGGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2908)	TGACCAGCAGAGACTTTACGCACGCTTAGCTCTTAAACCTCCCGCG TGCGCGCGCGCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4481)	PSRNM_+_527 19969.23-5'P2	PSRNM_+_527 19969.23-5'P2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGTGACGCGGAGTCCACG TGA (SEQ ID NO: 1336)	TATGAACCACTAAGGGCTccacctgtgcGGTCACGCGGAGTCC ACACGTGAgttaagagtaagtgcGGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2909)	TCACCAGCAGAGACTTTACGCACGCTTAGCTCTTAAACGTGACGCG GACTCGCGCTGAACCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4482)	PCGF1_+_747344 67.23-5'P2	PCGF1_+_747344 67.23-5'P2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTAAGATGGCGTCTCCTCT ACG (SEQ ID NO: 1337)	TATGAACCACTAAGGGCTccacctgtgcGTAAGATGGCGTCTC CACTCAGgttaagagtaagtgcGGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2910)	TCACCAGCAGAGACTTTACGCACGCTTAGCTCTTAAACGTACGCG GCACGCCATCTCTAACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4483)	PCGF1_+_747344 77.23-5'P2	PCGF1_+_747344 77.23-5'P2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTCGCAATGTGGGCCCCG CTG (SEQ ID NO: 1339)	TATGAACCACTTAAGGGCTccacctgtgcGTCGCAATGTGGGC CCCCGTGgttaagagtaagtgcGGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2911)	TCACCAGCAGAGACTTTACGCACGCTTAGCTCTTAAACCACGCGCG GCACGAGATTCGCGAACCGACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4484)	PCGF1_-_749134786.2 3-3'P2	PCGF1_-_749134786.2 3-3'P2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTAGCAAAGCTACCGTTAA GAA (SEQ ID NO: 1338)	TATGAACCACTAAGGGCTccacctgtgcGTAGCAAAGCTACC GTAGGTAAgttaagagtaagtgcGGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2912)	TCACCAGCAGAGACTTTACGCACGCTTAGCTCTTAAACGTTACCGT TGCTTTGCTCCCGACAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4485)	PCGF2_+_398467 79.2 3-3'P1	PCGF2_+_398467 79.2 3-3'P1	P1	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGCGTGCCCGGGGCGGAGC GACA (SEQ ID NO: 1340)	TATGAACCACTAAGGGCTccacctgtgcGGGCGTGCCCGGGGCG GAGCGAgttaagagtaagtgcGGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2913)	TGACCAGCAGAGACTTTACGCACGCTTAGCTCTTAAACGTGTGCTCT CCCCGGGCGGGGCGGAGCGACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4486)	PCGF2_+_398453 9.23-5'P1	PCGF2_+_398453 9.23-5'P1	P1	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTGCGGGAGGGGAGAAACT CTA (SEQ ID NO: 1341)	TATGAACCACTAAGGGCTccacctgtgcGAGGGAGGGGA GAAACCTAgttaagagtaagtgcGGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2914)	TCACCAGCAGAGACTTTACGCACGCTTAGCTCTTAAACTAGGTTTTC TCCCCTCCGCGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4487)	PCGF2_-_398453 9.23-3'P1	PCGF2_-_398453 9.23-3'P1	P1	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTCGCGCGAAGGTGGGGGCT CTC (SEQ ID NO: 1342)	TATGAACCACTAAGGGCTccacctgtgcGCGCGCGAAGGTGG GGGCCTCTgttaagagtaagtgcGGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2915)	TCACCAGCAGAGACTTTACGCACGCTTAGCTCTTAAACGCCACGCG CGACGCTTCGCGGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4488)	PCGF2_-_398453 9.23-3'P2	PCGF2_-_398453 9.23-3'P2	P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCTCCTCGTTCGCGCGGGCC ACA (SEQ ID NO: 1343)	TATGAACCACTTAAGGGCTccacctgtgcGCTCCTCGTTCGCG CGGCCACGAgttaagagtaagtgcGGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2916)	TGACCAGCAGAGACTTTACGCACGCTTAGCTCTTAAACGTCGCCGC GCGCGACGAACGCGACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4489)	PCGF2_+_398459 89.2 P2	PCGF2_+_398459 89.2 P2	P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na

10

20

30

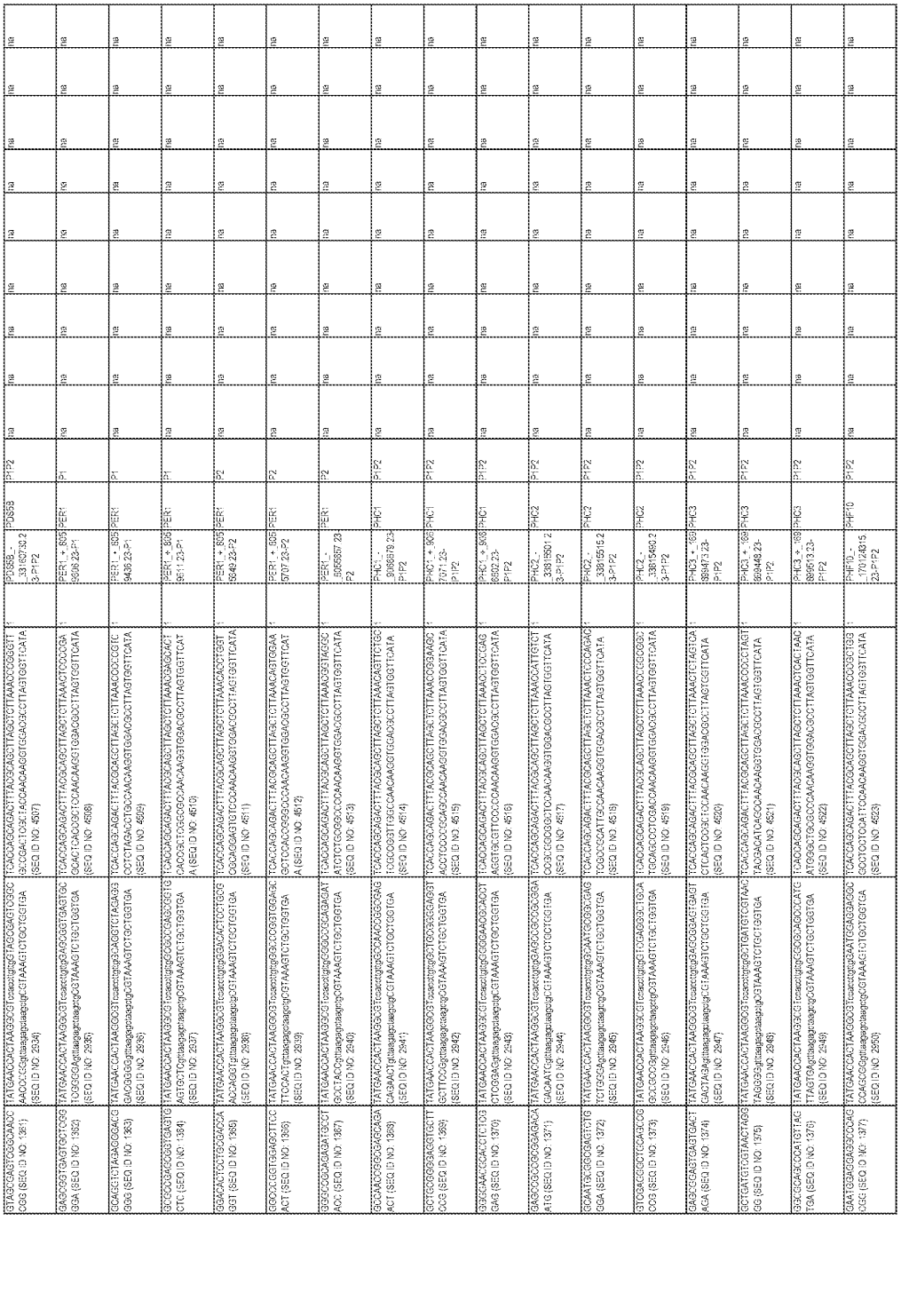
40

50

【表４１－５３】

GTCGAGCTGGGGTCACTCGG (SEQ ID NO: 1344)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTCGAGCTGGGGTCACTCGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2917)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCGAGTGACCCCAGCTCGACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4490)	1	PCGF2_+_36906036.23-P2	PCGF2	P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCTCTGGGTCCCCCCAAG (SEQ ID NO: 1345)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCCTCTGGGTCCCCCCAAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2918)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTTGGGGGGACCCAGAGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4491)	1	PCGF3_+_699665.23-P1P2	PCGF3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCTGGGTCCCCCCAAGAGG (SEQ ID NO: 1346)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCTGGGTCCCCCCAAGAGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2919)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCTCTTGGGGGGGACCCAGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4492)	1	PCGF3_+_699662.23-P1P2	PCGF3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAGGAGAAAAAAGCCCGTC (SEQ ID NO: 1347)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGAGGAGAAAAAAGCCCGTCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2920)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGACGGGCTTTTTTCTCCTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4493)	1	PCGF3_+_699644.23-P1P2	PCGF3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GACTCGGCTCAGGCCCGACA (SEQ ID NO: 1348)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGACTCGGCTCAGGCCCGACAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2921)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTGTCGGGCCTGAGCCGAGTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4494)	1	PCGF5_+_92980415.23-ENST00000336126.5	PCGF5	ENST00000336126.5	PCGF5_+_92980415.23-ENST00000543648.1	PCGF5	ENST00000543648.1	na	na	na	na	na	na
GGGTCCGGTGCCGCCTCCAA (SEQ ID NO: 1349)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGTCCGGTGCCGCCTCCAAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2922)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTTGGAGGCGGCACCGGACCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4495)	2	PCGF5_+_92980372.23-ENST00000336126.5	PCGF5	ENST00000336126.5	PCGF5_+_92980372.23-ENST00000543648.1	PCGF5	ENST00000543648.1	na	na	na	na	na	na
GGTGGAGTTGCCCTTGGAGG (SEQ ID NO: 1350)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGTGGAGTTGCCCTTGGAGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2923)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCTCCAAGGGCAACTCCACCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4496)	1	PCGF5_-_92980384.23-ENST000003	PCGF5	ENST00000336126.5	PCGF5_-_92980384.23-ENST000005	PCGF5	ENST00000543648.1	na	na	na	na	na	na
GAGTGTGGGTCCAGAGATCA (SEQ ID NO: 1351)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAGTGTGGGTCCAGAGATCAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2924)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTGATCTCTGGACCCACACTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4497)	1	PCGF5_+_92979941.23-ENST00000543648.1	PCGF5	ENST00000543648.1	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCAGATAAGGTGCAAATCAA (SEQ ID NO: 1352)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCAGATAAGGTGCAAATCAAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2925)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTTGATTTGCACCTTATCTGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4498)	1	PCGF5_-_92980010.23-ENST000005	PCGF5	ENST00000543648.1	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCATGGTCGGGAGAGACACC (SEQ ID NO: 1353)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCATGGTCGGGAGAGACACCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2926)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGGTGTCTCTCCCGACCATGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4499)	1	PCGF6_-_105110841.23-P1P2	PCGF6	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTCGGGAGAGACACCAGGCG (SEQ ID NO: 1354)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTCGGGAGAGACACCAGGCGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2927)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGCCTGGTGTCTCTCCCGACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4500)	1	PCGF6_-_105110846.23-P1P2	PCGF6	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTCTCTCCCGACCATGGAGG (SEQ ID NO: 1355)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTCTCTCCCGACCATGGAGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2928)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCTCCATGGTCGGGAGAGACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4501)	1	PCGF6_+_105110813.23-P1P2	PCGF6	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCAGGAGCCTCAGAGCGAGC (SEQ ID NO: 1356)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCAGGAGCCTCAGAGCGAGCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2929)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGCTCGCTCTGAGGCTCCTGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4502)	2	PCNA_-_5100533.23-P1P2	PCNA	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCGTGGTGACGTCGCAACG (SEQ ID NO: 1357)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCGTGGTGACGTCGCAACGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2930)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGTTGCGACGTCACCACGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4503)	2	PCNA_+_5100640.23-P1P2	PCNA	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGGCGAACGTCGCGACGAC (SEQ ID NO: 1358)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGGCGAACGTCGCGACGACgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2931)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGTCGTCGCGACGTTCGCCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4504)	2	PCNA_-_5100552.23-P1P2	PCNA	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGGCGATTGGATGCGGCGG (SEQ ID NO: 1359)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAGGCGATTGGATGCGGCGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2932)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCGCCGCATCCAATCGCCTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4505)	1	PDS5B_-_33160674.23-P1P2	PDS5B	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAGTAGCGAGTCGGCAACC (SEQ ID NO: 1360)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGAGTAGCGAGTCGGCAACCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2933)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGGTTGCCGACTCGCTACTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4506)	1	PDS5B_-_33160727.23-P1P2	PDS5B	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na

【表４１－５４】



GTAGCGAGTGGGCAAAGC CGG (SEQ ID NO: 1361)	TATGAAGACAGTAAG3GCGTccaacttgtgGTAGCGAGTGGGC 5AAGCCCGgttaaagaatcaagcgtCGTAAAGTCTGCTCGTTGA (SEQ ID NO: 2534)	TGACAAGCAGAGTTTAGCAGAGTTAGCAGTCTTAAACCCGGGTT 13CCGAC1CGC1ACCAAAGAGGTGGAAG3CCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4507)	P5D858 - 33160730.2 3-P1P2	P5D858	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGCCGGTGAGTGCTCCGG GGA (SEQ ID NO: 1362)	TATGAACCAGTAAG3GCGTccaacttgtgGAGCGGTGAGTGC TCCGCGGAgttaaagaatcaagcgtCGTAAAGTCTGCTCGTTGA (SEQ ID NO: 2535)	TGACAAGCAGAGTTTAGCAGAGTTAGCAGTCTTAAACTCCCGGA GCACTCCAGCGCTCCAACAAGGTGGAAGGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4508)	P5ER1 - + 855 8508.23-P1	P5ER1	P1	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCACGCTGTAAGAGCGCAC GGG (SEQ ID NO: 1363)	TATGAACCAGTAAG3GCGTccaacttgtgGAGCGCACGTGTA 5AGCTGCGgttaaagaatcaagcgtCGTAAAGTCTGCTCGTTGA (SEQ ID NO: 2536)	TGACAAGCAGAGTTTAGCAGAGTTAGCAGTCTTAAACCCGCTC QCTCTAGAACTGCCAACAAGGTGGAAGGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4509)	P5ER1 - + 855 9436.23-P1	P5ER1	P1	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGCGCGAGCGGGTGAGTG CTC (SEQ ID NO: 1364)	TATGAACCAGTAAG3GCGTccaacttgtgCGCGCCGAGCGGGTG 4GTGTGTcgttaaagaatcaagcgtCGTAAAGTCTGCTCGTTGA (SEQ ID NO: 2537)	TGACAAGCAGAGTTTAGCAGAGTTAGCAGTCTTAAACCGCGT CACGCTCGGCGCGCCAACAAGGTGGAAGGCCTTAGTGGTTCAT A (SEQ ID NO: 4510)	P5ER1 - + 855 9611.23-P1	P5ER1	P1	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGACACTCGTTGCGGACCA GGT (SEQ ID NO: 1365)	TATGAACCAGTAAG3GCGTccaacttgtgGGACACTCGTTGCGG AACCAGGGTgttaaagaatcaagcgtCGTAAAGTCTGCTCGTTGA (SEQ ID NO: 2538)	TGACAAGCAGAGTTTAGCAGAGTTAGCAGTCTTAAACACCTGGT CGCAGGGAGTGTCGCAAACAAGGTGGACGGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4511)	P5ER1 + 855 5642.23-P2	P5ER1	P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCCCGGTGGAGCTTCCC ACT (SEQ ID NO: 1366)	TATGAACCAGTAAG3GCGTccaacttgtgGGCCCGGTGGAGCTC TTCCACTgttaaagaatcaagcgtCGTAAAGTCTGCTCGTTGA (SEQ ID NO: 2539)	TGACAAGCAGAGTTTAGCAGAGTTAGCTCTTAAACAGTGGAA GCTCCACCCGGGCCCAACAAGGTGGAAGGCCTTAGTGGTTCAT A (SEQ ID NO: 4512)	P5ER1 + 855 5707.23-P2	P5ER1	P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGCCGGAGAGAATCGCCT AGC (SEQ ID NO: 1367)	TATGAAGCAGTAAG3GCGTccaacttgtgCGGCCGCAGAGAATC GCCTACGgttaaagaatcaagcgtCGTAAAGTCTGCTCGTTGA (SEQ ID NO: 2540)	TGACAAGCAGAGTTTAGCAGAGTTAGCAGTCTTAAACGGTAGC ATCCTCTCGCGGCCCCAACAAGGTGGAAGGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4513)	P5ER1 - - 5056857.23-P2	P5ER1	P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCAAGCGCGCGAGCAGA ACT (SEQ ID NO: 1368)	TATGAACCACTTAAG3GCGTccaacttgtgCCAAGCGCGCGAG CAGAACTgttaaagaatcaagcgtCGTAAAGTCTGCTCGTTGA (SEQ ID NO: 2541)	TGACAAGCAGAGTTTAGCAGAGTTAGCGTTAAACAGTTCTTGC TGAGCGGTTGCCAAGCAAGGGTGGACGGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4514)	P1HC1 - - 9058979.23-P1P2	P1HC1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGTTGCGGGGGAGGGTGCTT GCG (SEQ ID NO: 1369)	TATGAACCAGTAAG3GCGTccaacttgtgGCTGGGGGGAGGGT GCTTCCGgttaaagaatcaagcgtCGTAAAGTCTGCTCGTTGA (SEQ ID NO: 2542)	TGACAAGCAGAGTTTAGCAGAGTTAGCTCTTAAACCGGGAAGG ACGCTCCCCGCGAGCCAACAAGGTGTGGAGGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4515)	P1HC1 + 9061 7071.23-P1P2	P1HC1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTGCGAACCGCACTCTCTCG GAG (SEQ ID NO: 1370)	TATGAAGCAGTAAG3GCGTccaacttgtgCGTGCGAAAGGAGCACCT CTCTGGAgttaaagaatcaagcgtCGTAAAGTCTGCTCGTTGA (SEQ ID NO: 2543)	TGACAAGCAGAGTTTAGCAGAGTTAGCTCTTAAACTCCCAAG AGGTTGCGTTTCCCCCCAACAAGGTGGAAGGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4516)	P1HC1 + 9061 8502.23-P1P2	P1HC1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGCCGGCCGCGGAGAGCA ATG (SEQ ID NO: 1371)	TATGAACCAGTAAG3GCGTccaacttgtgGAGCGCGCGGAGA GCAATGgttaaagaatcaagcgtCGTAAAGTCTGCTCGTTGA (SEQ ID NO: 2544)	TGACAAGCAGAGTTTAGCAGAGTTAGCTCTTAAACCATTGTCT CCCGCGCGGGCTCCAACAAGGTGGAAGGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4517)	P1HC2 - - 3381950.23-P1P2	P1HC2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCAATGCGGCGAGTCTCTG GGA (SEQ ID NO: 1372)	TATGAACCAACTTAAG3GCGTccaacttgtgCAATGCGGCGAGTC TCTGTGCgttaaagaatcaagcgtCGTAAAGTCTGCTCGTTGA (SEQ ID NO: 2545)	TGACAAGCAGAGTTTAGCAGAGTTAGCTCTTAAACTCCCAGAAC TCGCCTCCATTGCCAAGCAAGGGTGGAAGGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4518)	P1HC2 - - 3381551.52 3-P1P2	P1HC2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTCGACGCGCTCGCAGCGG CCG (SEQ ID NO: 1373)	TATGAACCACTAAG3GCGTccaacttgtgCGTCGAGCGCTGCA TGCAGCCGgttaaagaatcaagcgtCGTAAAGTCTGCTCGTTGA (SEQ ID NO: 2546)	TGACAAGCAGAGTTTAGCAGAGTTAGCTCTTAAACCCGCCGCC TGCAAGCCGTCGAACCAAGGTGGAAGGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4519)	P1HC2 - - 3381546.62 3-P1P2	P1HC2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGCCGAGGTCGAGTGACT ACA (SEQ ID NO: 1374)	TATGAACCAGTAAG3GCGTccaacttgtgGAGCGGGAGGTGAGT CACTAGAgttaaagaatcaagcgtCGTAAAGTCTGCTCGTTGA (SEQ ID NO: 2547)	TGACAAGCAGAGTTTAGCAGAGTTAGCTCTTAAACTCTAGTCGA CTCAGTCCGCTCCAACAAGGTGGAAGGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4520)	P1HC3 - - 3894973.23-P1P2	P1HC3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCTGATGTCGTAACTAGGC GG (SEQ ID NO: 1375)	TATGAACCACTAAG3GCGTccaacttgtgCGTGATGTCGTAACC TAGGAGgttaaagaatcaagcgtCGTAAAGTCTGCTCGTTGA (SEQ ID NO: 2548)	TGACAAGCAGAGTTTAGCAGAGTTAGCTCTTAAACCCCCTAGTT TAGCGACATCAAGCCCAACAAGGTGGAAGGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4521)	P1HC3 + 1681 6629448.23-P1P2	P1HC3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCGCGAGCCGATGTTAAC TGA (SEQ ID NO: 1376)	TATGAAGCACTAAG3GCGTccaacttgtgCGCGCGAGCCGATG TTAGTGAgttaaagaatcaagcgtCGTAAAGTCTGCTCGTTGA (SEQ ID NO: 2549)	TGACAAGCAGAGTTTAGCAGAGTTAGCTCTTAAACTCAACTAAC ATGCGGCTGCGCCCAACAAGGTGGAAGGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4522)	P1HC3 + 1681 8996513.23-P1P2	P1HC3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAATGGAGCGAGGGCCAAG CGC (SEQ ID NO: 1377)	TATGAACCACTTAAG3GCGTccaacttgtgCGAATGCGAGGGCC AAGCGCGgttaaagaatcaagcgtCGTAAAGTCTGCTCGTTGA (SEQ ID NO: 2550)	TGACAAGCAGAGTTTAGCAGAGTTAGCGTTAAACCCGCTGTGT GCCTCCTCCATTCCAAGCAAGGGTGGACGGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4523)	P1HF10 - - 1701748.15 23-P1P2	P1HF10	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na

10

20

30

40

50

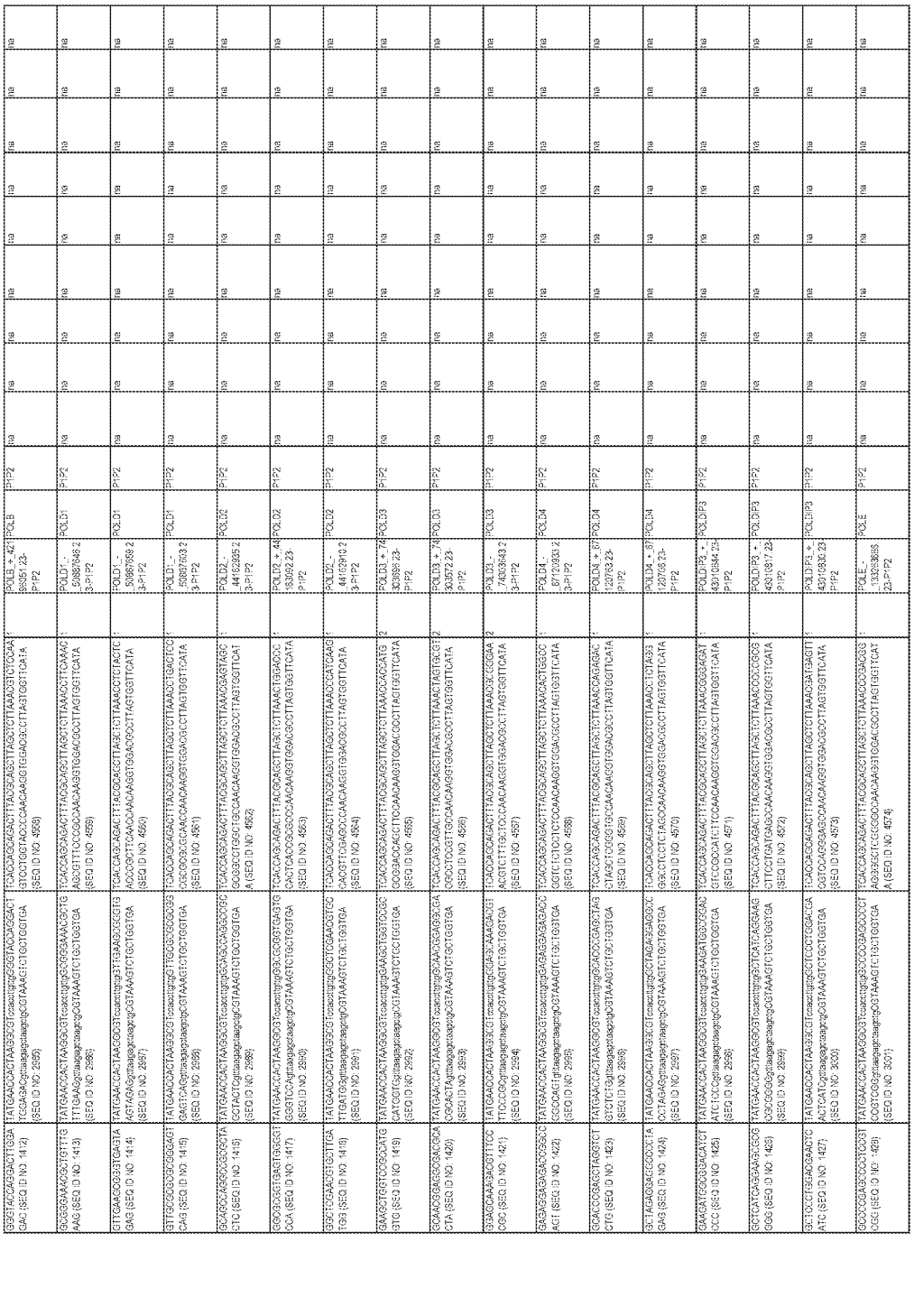
【表４１－５５】

GAGTACAACGCCGGGCCGTG (SEQ ID NO: 1378)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGagtacaacgccggggccgtggtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2951)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCACGGCCCGGCGTTGTACTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4524)	1	PHF10_+_170124573.23-P1P2	PHF10	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCGCCGCGCCTGAGACCGG (SEQ ID NO: 1379)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCGCCGCGCCTGAGACCGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2952)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGGTCTCAGGCGCGGCGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4525)	1	PHF10_+_170123802.23-P1P2	PHF10	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GATAGGGAGTCCGGAGGTAG (SEQ ID NO: 1380)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGATAGGGAGTCCGGAGGTAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2953)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTACCTCCGGACTCCCTATCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4526)	1	PIAS1_-_68346973.23-P1P2	PIAS1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCGGACAGTGCGGAACTAA (SEQ ID NO: 1381)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCGGACAGTGCGGAACTAAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2954)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTTAGTTCCGCACTGTCCGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4527)	1	PIAS1_-_68346688.23-P1P2	PIAS1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCTGACAGACGCAAGATGG (SEQ ID NO: 1382)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCTGACAGACGCAAGATGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2955)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCATCTTGCGTCTGTCAGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4528)	1	PIAS1_-_68346670.23-P1P2	PIAS1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGCCACCGCTCACTCACTT (SEQ ID NO: 1383)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGCCACCGCTCACTCACTTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2956)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACAAGTGAGTGAGCGGTGGCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4529)	1	PIAS4_+_4007780.23-P1P2	PIAS4	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGGACGCTGGTGACCAAGA (SEQ ID NO: 1384)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGGACGCTGGTGACCAAGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2957)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCTTGGTCACCAGCGTCCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4530)	1	PIAS4_-_4007761.23-P1P2	PIAS4	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTCACCAGCGTCCCCGCGC (SEQ ID NO: 1385)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTCACCAGCGTCCCCGCGCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2958)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGCGCGGGGACGCTGGTGACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4531)	1	PIAS4_+_4007731.23-P1P2	PIAS4	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGTGTCTGCCCGAACCCAG (SEQ ID NO: 1386)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAGTGTCTGCCCGAACCCAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2959)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTGGGTTCGGGCAGACACTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4532)	1	PIF1_+_65117766.23-P1	PIF1	P1	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCTCTTTGCTCCCCACCTCT (SEQ ID NO: 1387)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCTCTTTGCTCCCCACCTCTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2960)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACAGAGGTGGGGAGCAAAGAGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4533)	1	PIF1_-_65117773.23-P1	PIF1	P1	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGTCTGCCCGAACCCAGAGG (SEQ ID NO: 1388)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGTCTGCCCGAACCCAGAGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2961)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCTCTGGGTTCGGGCAGACCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4534)	1	PIF1_+_65117763.23-P1	PIF1	P1	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCAGTGAGGACGGGAAAGAA (SEQ ID NO: 1389)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCAGTGAGGACGGGAAAGAAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2962)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTTCTTTCCCGTCCTCACTGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4535)	1	PIF1_+_65115956.23-P2	PIF1	P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCGCAATGTGCGCAGGAAG (SEQ ID NO: 1390)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCGCAATGTGCGCAGGAAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2963)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTTCCTGCGCACATTGCGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4536)	1	PIF1_-_65116192.23-P2	PIF1	P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGCCGAGCCTAGCACAGTG (SEQ ID NO: 1391)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGCCGAGCCTAGCACAGTGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2964)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCACTGTGCTAGGCTCGGCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4537)	1	PIF1_+_65115970.23-P2	PIF1	P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAGGTCTGCAGCGCAGCTT (SEQ ID NO: 1392)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGAGGTCTGCAGCGCAGCTTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2965)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACAAGCTGCGCTGCAGACCTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4538)	1	PLK1_-_23690248.23-P1P2	PLK1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAGTGCTGCAGTGACTGCA (SEQ ID NO: 1393)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGAGTGCTGCAGTGACTGCAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2966)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTGCAGTCACTGCAGCACTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4539)	1	PLK1_-_23690276.23-P1P2	PLK1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGAGGCTCTGCTCGGATCG (SEQ ID NO: 1394)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGAGGCTCTGCTCGGATCGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2967)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGATCCGAGCAGAGCCTCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4540)	1	PLK1_-_23690230.23-P1P2	PLK1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na

【表４１－５６】

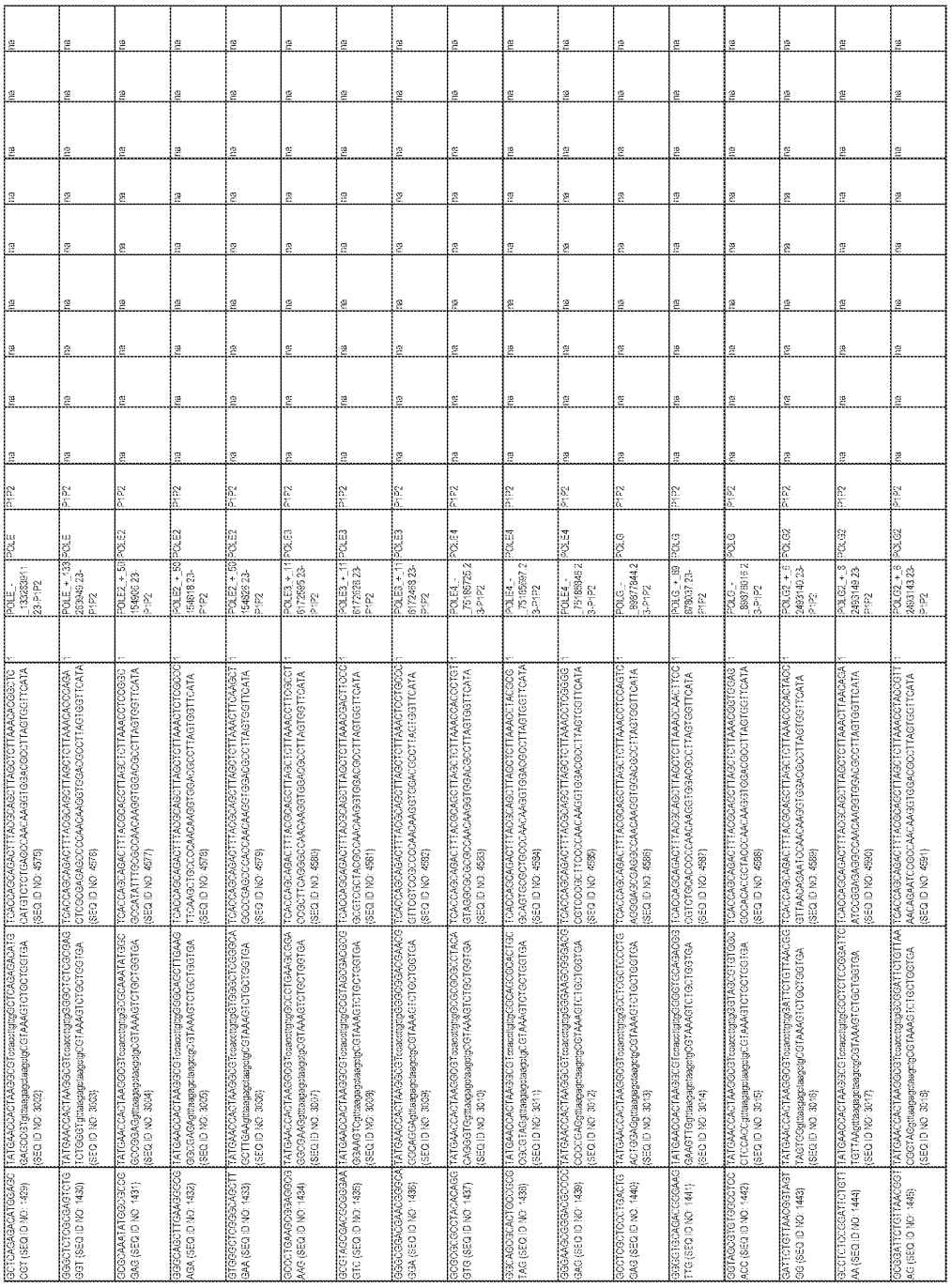
GCGGACCAGGACGAGTAGAG (SEQ ID NO: 1395)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGGACCAGGACGAGTAGAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2968)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTCTACTCGTCCTGGTCCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4541)	1	PMS1_+_190649376.23-P1P2	PMS1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTCCGGGCGCGAACGCTATA (SEQ ID NO: 1396)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTCCGGGCGCGAACGCTATAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2969)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTATAGCGTTCGCGCCCGGACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4542)	1	PMS1_-_190649415.23-P1P2	PMS1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTGCGCATCGGGTGAGACGC (SEQ ID NO: 1397)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTGCGCATCGGGTGAGACGCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2970)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGCGTCTCACCCGATGCGCACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4543)	1	PMS1_-_190649269.23-P1P2	PMS1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCAATGGGAGTTCAGGAGG (SEQ ID NO: 1398)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCCAATGGGAGTTCAGGAGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2971)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTCCTGAACTCCCATTGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4544)	1	PMS2_+_6048713.23-P1P2	PMS2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCCTCAAGGCGCACCCAAG (SEQ ID NO: 1399)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCCTCAAGGCGCACCCAAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2972)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTTGGGTGCGCCTTGAGGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4545)	1	PMS2_-_6048462.23-P1P2	PMS2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGATCGGGTGTTGCATCCA (SEQ ID NO: 1400)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGATCGGGTGTTGCATCCAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2973)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTGGATGCAACACCCGATCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4546)	1	PMS2_+_6048646.23-P1P2	PMS2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCAGGCCGGCACCCAGGAT (SEQ ID NO: 1401)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCCAGGCCGGCACCCAGGATgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2974)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACATCCTGGGTGCCGGCCTGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4547)	1	PNKP_+_50370456.23-P1P2	PNKP	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGTTGCAGGCGGGGCACCTC (SEQ ID NO: 1402)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGTTGCAGGCGGGGCACCTCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2975)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGAGGTGCCCCGCCTGCAACCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4548)	1	PNKP_+_50370774.23-P1P2	PNKP	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTCACGGCCACTTCCGACCA (SEQ ID NO: 1403)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTCACGGCCACTTCCGACCAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2976)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTGGTCGGAAGTGGCCGTGACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4549)	1	PNKP_-_50370765.23-P1P2	PNKP	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCTTGGTCGTCCCCGGCGG (SEQ ID NO: 1404)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCCTTGGTCGTCCCCGGCGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2977)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGCCGGGGACGACCAAGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4550)	1	POLA1_-_24712247.23-P1P2	POLA1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGACTGTGGAGACTCTCAG (SEQ ID NO: 1405)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGACTGTGGAGACTCTCAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2978)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTGAGAGTCTCCACAGTCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4551)	1	POLA1_+_24712345.23-P1P2	POLA1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGCAGACCTTGGTCGTCCC (SEQ ID NO: 1406)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGCAGACCTTGGTCGTCCCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2979)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGGGACGACCAAGGTCTGCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4552)	1	POLA1_-_24712241.23-P1P2	POLA1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGGGAGCAGAAATCTCGAG (SEQ ID NO: 1407)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAGGGAGCAGAAATCTCGAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2980)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTCGAGATTTCTGCTCCCTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4553)	1	POLA2_+_65029503.23-P1P2	POLA2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAAGCAGGACGTTCTCACC (SEQ ID NO: 1408)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGAAGCAGGACGTTCTCACCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2981)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGGTGAGAACGTCCTGCTTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4554)	1	POLA2_-_65029495.23-P1P2	POLA2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGTGGGGTTCCGGAATGAGC (SEQ ID NO: 1409)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGTGGGGTTCCGGAATGAGCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2982)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGCTCATTCCGGAACCCCACCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4555)	1	POLA2_-_65029343.23-P1P2	POLA2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCCTCTCCCAGCTTGAAGG (SEQ ID NO: 1410)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCCCTCTCCCAGCTTGAAGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2983)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCTTCAAGCTGGGAGAGGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4556)	1	POLB_+_42196071.23-P1P2	POLB	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCGCCCCGCCCCCCATCGG (SEQ ID NO: 1411)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCGCCCCGCCCCCCATCGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2984)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCGATGGGGGGCGGGGCGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4557)	1	POLB_-_42196005.23-P1P2	POLB	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na

【表４１－５７】



GTGCTACCAGGAGCTTGGA GAC (SEQ ID NO: 1412)	TTATGAAGCACTAAGTGCT TCCAGTAGCtgtaaggagctaagtgtCGTAAGCTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2585)	TCACCAAGCAGACTTTACGCAGCAGCTTAGCTCTTAAACCTTCCAAG 1 GTCCTGGTAGCTCCAACAAGGTGTGAGCGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4558)	POLB_+_4218 9835123-P1P2	POLB	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGGGAAACGCTGTTTG AAG (SEQ ID NO: 1413)	TATGAACCACTAAGTGCT TCCAGTAGCtgtaaggagctaagtgtCGTAAGCTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2586)	TCACCAAGCAGACTTTACGCAGCAGCTTAGCTCTTAAACCTTCCAAG 1 AGCGTTCCCGCCAACAAGGTGGAGCGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4559)	POLD1_-_50867648.2 3-P1P2	POLD1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTTGAACGCGGTGAGTA GAG (SEQ ID NO: 1414)	TATGAACCACTAAGTGCT TCCAGTAGCtgtaaggagctaagtgtCGTAAGCTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2587)	TCACCAAGCAGACTTTACGCAGCAGCTTAGCTCTTAAACCTTCCAAG 1 AGCGCGGTTCAAGCAACAAGGTGGAGCGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4560)	POLD1_-_50867658.2 3-P1P2	POLD1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTTGCTGCGCGTCGGGAGT GAG (SEQ ID NO: 1415)	TATGAACCACTAAGTGCT TCCAGTAGCtgtaaggagctaagtgtCGTAAGCTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2588)	TCACCAAGCAGACTTTACGCAGCAGCTTAGCTCTTAAACCTTCCAAG 1 CGCGCGCTCGCAACCAACAAGGTCGAAGCGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4561)	POLD1_-_50867663.2 3-P1P2	POLD1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCAGCGAGAGCGCGCTA GTC (SEQ ID NO: 1416)	TATGAACCACTAAGTGCT TCCAGTAGCtgtaaggagctaagtgtCGTAAGCTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2589)	TCACCAAGCAGACTTTACGCAGCAGCTTAGCTCTTAAACCTTCCAAG 1 GCGCGCGTCGTGCTGCCAACAACGGTGCAGCGCCTTAGTGGTTCAT A (SEQ ID NO: 4562)	POLD2_-_44162885.2 3-P1P2	POLD2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCGTGGTGAGTTGAGTG GCA (SEQ ID NO: 1417)	TATGAACCACTAAGTGCT TCCAGTAGCtgtaaggagctaagtgtCGTAAGCTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2590)	TCACCAAGCAGACTTTACGCAGCAGCTTAGCTCTTAAACTGGAGCGC 1 CACTCACCGCGCGCCCAACAAGGTGGAGCGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4563)	POLD2_+_44162910.2 3-P1P2	POLD2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTGCTCGAAACGTGCTTCA TGG (SEQ ID NO: 1418)	TTATGAACCACTAAGTGCT TCCAGTAGCtgtaaggagctaagtgtCGTAAGCTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2591)	TCACCAAGCAGACTTTACGCAGCAGCTTAGCTCTTAAACTGGAGCGC 1 CACGTTCCGACGCCCAACAAGGTGGAGCGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4564)	POLD2_+_44162940.2 3-P1P2	POLD2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAAGCGTGGTCCGCCATG GTG (SEQ ID NO: 1419)	TATGAACCACTAAGTGCT TCCAGTAGCtgtaaggagctaagtgtCGTAAGCTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2592)	TCACCAAGCAGACTTTACGCAGCAGCTTAGCTCTTAAACTGGAGCGC 1 CGCGCACCTTCGGCTCCAACAAGGTGGAGCGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4565)	POLD3_+_74303552.23-P1P2	POLD3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCAACGTGGAGGCGTGCA CTA (SEQ ID NO: 1420)	TATGAACCACTAAGTGCT TCCAGTAGCtgtaaggagctaagtgtCGTAAGCTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2593)	TCACCAAGCAGACTTTACGCAGCAGCTTAGCTCTTAAACTAGTGGCGC 1 CGCGCTCGCTGTCAACAAGGTGGAGCGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4566)	POLD3_+_74303572.23-P1P2	POLD3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAAGCGAGAGCGCGAGC ACT (SEQ ID NO: 1421)	TATGAACCACTAAGTGCT TCCAGTAGCtgtaaggagctaagtgtCGTAAGCTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2594)	TCACCAAGCAGACTTTACGCAGCAGCTTAGCTCTTAAACAGTGCGGAA 12 ACGTCTTTGCTCCCAACAAGGTGGAGCGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4567)	POLD3_-_74303643.2 3-P1P2	POLD3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGAAGGAAGAGACGCGCC ACT (SEQ ID NO: 1422)	TATGAACCACTAAGTGCT TCCAGTAGCtgtaaggagctaagtgtCGTAAGCTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2595)	TCACCAAGCAGACTTTACGCAGCAGCTTAGCTCTTAAACAGTGGCGC 1 CGGTCTCTGCTCTCCAACAAGGTCGAGCGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4568)	POLD4_-_67120331.2 3-P1P2	POLD4	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCACCGGAAGCTAGGTCT CTG (SEQ ID NO: 1423)	TATGAACCACTAAGTGCT TCCAGTAGCtgtaaggagctaagtgtCGTAAGCTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2596)	TCACCAAGCAGACTTTACGCAGCAGCTTAGCTCTTAAACCAGAGAC 1 CTAAGTCGGCGTGCCAACAAGGTGGAGCGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4569)	POLD4_+_67120783.23-P1P2	POLD4	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTTAGAAGCAGCGCCCTA GAG (SEQ ID NO: 1424)	TATGAACCACTAAGTGCT TCCAGTAGCtgtaaggagctaagtgtCGTAAGCTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2597)	TCACCAAGCAGACTTTACGCAGCAGCTTAGCTCTTAAACTCTCTAGG 1 GTCCTCTCTACGCCAACAAGGTGGAGCGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4570)	POLD4_-_67120806.23-P1P2	POLD4	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAAGATGGGGGAACATCT CCC (SEQ ID NO: 1425)	TATGAACCACTAAGTGCT TCCAGTAGCtgtaaggagctaagtgtCGTAAGCTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2598)	TCACCAAGCAGACTTTACGCAGCAGCTTAGCTCTTAAACGGGAGAT 1 GTCCGCCATCTTCCCAACAAGGTCGAAGCGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4571)	POLD1P3_+_43910984.23-P1P2	POLD1P3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCTCATCAGGAAGCCGCG GGG (SEQ ID NO: 1426)	TATGAACCACTAAGTGCT TCCAGTAGCtgtaaggagctaagtgtCGTAAGCTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2599)	TCACCAAGCAGACTTTACGCAGCAGCTTAGCTCTTAAACCCCACGCG 1 CTTCCTTGATCAAGCCAACAAGGTCGAAGCGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4572)	POLD1P3_+_42810817.23-P1P2	POLD1P3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCTCTCCTTGCAGCGAACTC ATC (SEQ ID NO: 1427)	TATGAACCACTAAGTGCT TCCAGTAGCtgtaaggagctaagtgtCGTAAGCTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2600)	TCACCAAGCAGACTTTACGCAGCAGCTTAGCTCTTAAACATGAGTT 1 AACTCATCgttaaggagctaagtgtCGTAAGCTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 4573)	POLD1P3_+_42811830.23-P1P2	POLD1P3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGCCGAGCTCCGTCCGT CGC (SEQ ID NO: 1428)	TATGAACCACTAAGTGCT TCCAGTAGCtgtaaggagctaagtgtCGTAAGCTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 2601)	TCACCAAGCAGACTTTACGCAGCAGCTTAGCTCTTAAACCGCGCGT 1 AGCGGCCTCCGCGGCCAACAAGGTCGAGCGCCTTAGTGGTTCAT A (SEQ ID NO: 4574)	POLE_-_13525385.23-P1P2	POLE	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na

【表４１－５８】



GCTCACGAGACGATGGAGC CGT (SEQ ID NO: 1429)	TTATGAACCACTAAGGCTcaacattgtgCGTCAGAGAGATG GaACGCGTgttaagaqctaaqgtgCGTAAAGTCTGTGCTGTGA (SEQ ID NO: 3022)	TCACCAGCAGAGACTTTAGCAGCTTAGGTCTTAAACACCAGA CATGTCTCTGAGCCAACAAGTCGAGCGCTTAGTGCTTCATA (SEQ ID NO: 4579)	POLE_-_13323811:23-P1P2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGACTCTCGACGAGTCTG GGT (SEQ ID NO: 1430)	TATGAACCACTAAGGCTcaacattgtgCGTCAGAGAGATG GtACGCGTgttaagaqctaaqgtgCGTAAAGTCTGTGCTGTGA (SEQ ID NO: 3023)	TCACCAGCAGAGACTTTAGCAGCTTAGGTCTTAAACACCCAGA CTCGCGAGAGATCCCAACAAGGTCGACGCTTAGTGCTTCATA (SEQ ID NO: 4578)	POLE_+_133:23-P1P2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
CGCGAAATATGGACGACGG GAG (SEQ ID NO: 1431)	TATGAACCACTAAGGCTcaacattgtgCGTCAGAGAGATG GCGCGAAATTGGACGTCAAAGGTGTAAAGTCTGTGCTGTGA (SEQ ID NO: 3024)	TCACCAGCAGAGACTTTAGCAGCTTAGGTCTTAAACTCTCGCGC TCATAATTTGGACGTCAACAAGGTCGAACGACTTAGTGCTTCATA (SEQ ID NO: 4577)	POLE2_+_50:154966:23-P1P2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTGCGAGTTTGAAGCGCGG AGA (SEQ ID NO: 1432)	TTATGAACCACTAAGGCTcaacattgtgCGTCAGAGAGATG GGGCGAGAgttaagaqctaaqgtgCGTAAAGTCTGTGCTGTGA (SEQ ID NO: 3025)	TCACCAGCAGAGACTTTAGCAGCTTAGGTCTTAAACTCTCGCGC TTCAAAGCTGCCCGCAACAAAGGTCGGACGCCTTAGTGCTTCATA (SEQ ID NO: 4576)	POLE2_+_50:154828:23-P1P2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTGTGGGTCGGGGCAGCTT GAA (SEQ ID NO: 1433)	TTATGAACCACTAAGGCTcaacattgtgCGTCAGAGAGATG GCCTTGAAgttaagaqctaaqgtgCGTAAAGTCTGTGCTGTGA (SEQ ID NO: 3026)	TCACCAGCAGAGACTTTAGCAGCTTAGGTCTTAAACTTCAAGCT GCCCGCAGCCCACCAACAAGGTCGACGCCTTAGTGCTTCATA (SEQ ID NO: 4575)	POLE3_+_11:61725695:23-P1P2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCCTGAAGCGAGGGGGA AAG (SEQ ID NO: 1434)	TATGAACCACTAAGGCTcaacattgtgCGTCAGAGAGATG GGCGCGAAgttaagaqctaaqgtgCGTAAAGTCTGTGCTGTGA (SEQ ID NO: 3027)	TCACCAGCAGAGACTTTAGCAGCTTAGGTCTTAAACCTTCGCGT CCCGCTTCAGGGGCCAACAAGGTCGAACGACCTTAGTGCTTCATA (SEQ ID NO: 4580)	POLE3_+_11:61725695:23-P1P2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTCTACAGCGACCGCGGGAA GTC (SEQ ID NO: 1435)	TATGAACCACTAAGGCTcaacattgtgCGTCAGAGAGATG GGAAGTCgttaagaqctaaqgtgCGTAAAGTCTGTGCTGTGA (SEQ ID NO: 3028)	TCACCAGCAGAGACTTTAGCAGCTTAGGTCTTAAACGACTTCGTC GACCTCGCTACGCCCAACAAGGTCGACGCCTTAGTGCTTCATA (SEQ ID NO: 4581)	POLE3_+_11:61725695:23-P1P2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGCCGGAGCGAACGGGCA TGA (SEQ ID NO: 1436)	TATGAACCACTAAGGCTcaacattgtgCGTCAGAGAGATG CGCAACGAgttaagaqctaaqgtgCGTAAAGTCTGTGCTGTGA (SEQ ID NO: 3029)	TCACCAGCAGAGACTTTAGCAGCTTAGGTCTTAAACGTCGTGCCC GTTGGTCGCTCCCAACAAGGTCGACGCCTTAGTGCTTCATA (SEQ ID NO: 4582)	POLE3_+_11:61724493:23-P1P2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGCGCGCCTACACAGGG GTG (SEQ ID NO: 1437)	TATGAACCACTAAGGCTcaacattgtgCGTCAGAGAGATG CAAGGGTCgttaagaqctaaqgtgCGTAAAGTCTGTGCTGTGA (SEQ ID NO: 3030)	TCACCAGCAGAGACTTTAGCAGCTTAGGTCTTAAACCACCCTGTT GTAGGTCGCGCCGACAACAAGGTCGACGCCTTAGTGCTTCATA (SEQ ID NO: 4583)	POLE4_-_75186725:23-P1P2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCACGGCGACTGCCGCGG TAG (SEQ ID NO: 1438)	TATGAACCACTAAGGCTcaacattgtgCGTCAGAGAGATG TCAGCGCTgttaagaqctaaqgtgCGTAAAGTCTGTGCTGTGA (SEQ ID NO: 3031)	TCACCAGCAGAGACTTTAGCAGCTTAGGTCTTAAACGCTACGGG GCAGTCGCCGCTGCCCAACAAGGTCGACGCCTTAGTGCTTCATA (SEQ ID NO: 4584)	POLE4_-_75195897:23-P1P2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGAAAGACGGGAACGCCCC GAG (SEQ ID NO: 1439)	TATGAACCACTAAGGCTcaacattgtgCGTCAGAGAGATG CCCCTCGAgttaagaqctaaqgtgCGTAAAGTCTGTGCTGTGA (SEQ ID NO: 3032)	TCACCAGCAGAGACTTTAGCAGCTTAGGTCTTAAACGTCGGGGG CCGTCCCGCTTCGCCCAACAAGGTCGACGCCTTAGTGCTTCATA (SEQ ID NO: 4585)	POLE4_-_75186946:23-P1P2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCTCCGCTCCCTGACTTG GAG (SEQ ID NO: 1440)	TATGAACCACTAAGGCTcaacattgtgCGTCAGAGAGATG ACTCGAGAgttaagaqctaaqgtgCGTAAAGTCTGTGCTGTGA (SEQ ID NO: 3033)	TCACCAGCAGAGACTTTAGCAGCTTAGGTCTTAAACCTCCAGTG ACGGAAGCGAAGGCCAACAAGGTCGAAGCGCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4586)	POLG_-_89877944:23-P1P2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTCGCTTGAGACCGCGAAG TTG (SEQ ID NO: 1441)	TATGAACCACTAAGGCTcaacattgtgCGTCAGAGAGATG GAACTTTGgttaagaqctaaqgtgCGTAAAGTCTGTGCTGTGA (SEQ ID NO: 3034)	TCACCAGCAGAGACTTTAGCAGCTTAGGTCTTAAACGAACTTCC CGTGTCGCACCCCAACAAGGTCGAGCGCTTAGTGCTTCATA (SEQ ID NO: 4587)	POLG_+_139:89870372:23-P1P2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
CGGTAGGGTGTGGGCGTCC ACC (SEQ ID NO: 1442)	TATGAACCACTAAGGCTcaacattgtgCGTAAAGTCTGTGCTGTGA (SEQ ID NO: 3035)	TCACCAGCAGAGACTTTAGCAGCTTAGGTCTTAAACGGGTGCGAG CTCCACGCgttaagaqctaaqgtgCGTAAAGTCTGTGCTGTGA (SEQ ID NO: 4588)	POLG_-_89877919:23-P1P2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GATTCGTGTTAACGGTTAGT GG (SEQ ID NO: 1443)	TATGAACCACTAAGGCTcaacattgtgCGTAAAGTCTGTGCTGTGA (SEQ ID NO: 3036)	TCACCAGCAGAGACTTTAGCAGCTTAGGTCTTAAACGCTAACGT GTTAACACGAATCGCCAACAAGGTCGAGCGCTTAGTGCTTCATA (SEQ ID NO: 4589)	POLG2_+_8:24831403:23-P1P2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCTCTCTCCCGATTCTGTT AAA (SEQ ID NO: 1444)	TATGAACCACTAAGGCTcaacattgtgCGTCTCCGGATTC TGTTAAgttaagaqctaaqgtgCGTAAAGTCTGTGCTGTGA (SEQ ID NO: 3037)	TCACCAGCAGAGACTTTAGCAGCTTAGGTCTTAAAGTTAAACAGA ATCGCGGAGAGGCCAAACAAGGTCGAGCGCTTAGTGCTTCATA (SEQ ID NO: 4590)	POLG2_+_8:24831148:23-P1P2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
CGCGGAATTCGTTTAACCGT AAG (SEQ ID NO: 1445)	TATGAACCACTAAGGCTcaacattgtgCGTAAAGTCTGTGCTGTGA CGGTAGgttaagaqctaaqgtgCGTAAAGTCTGTGCTGTGA (SEQ ID NO: 3038)	TCACCAGCAGAGACTTTAGCAGCTTAGGTCTTAAACGAACTTAA AACAGAATCCGCCAACAAGGTCGAGCGCTTAGTGCTTCATA (SEQ ID NO: 4591)	POLG2_+_8:24831143:23-P1P2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na

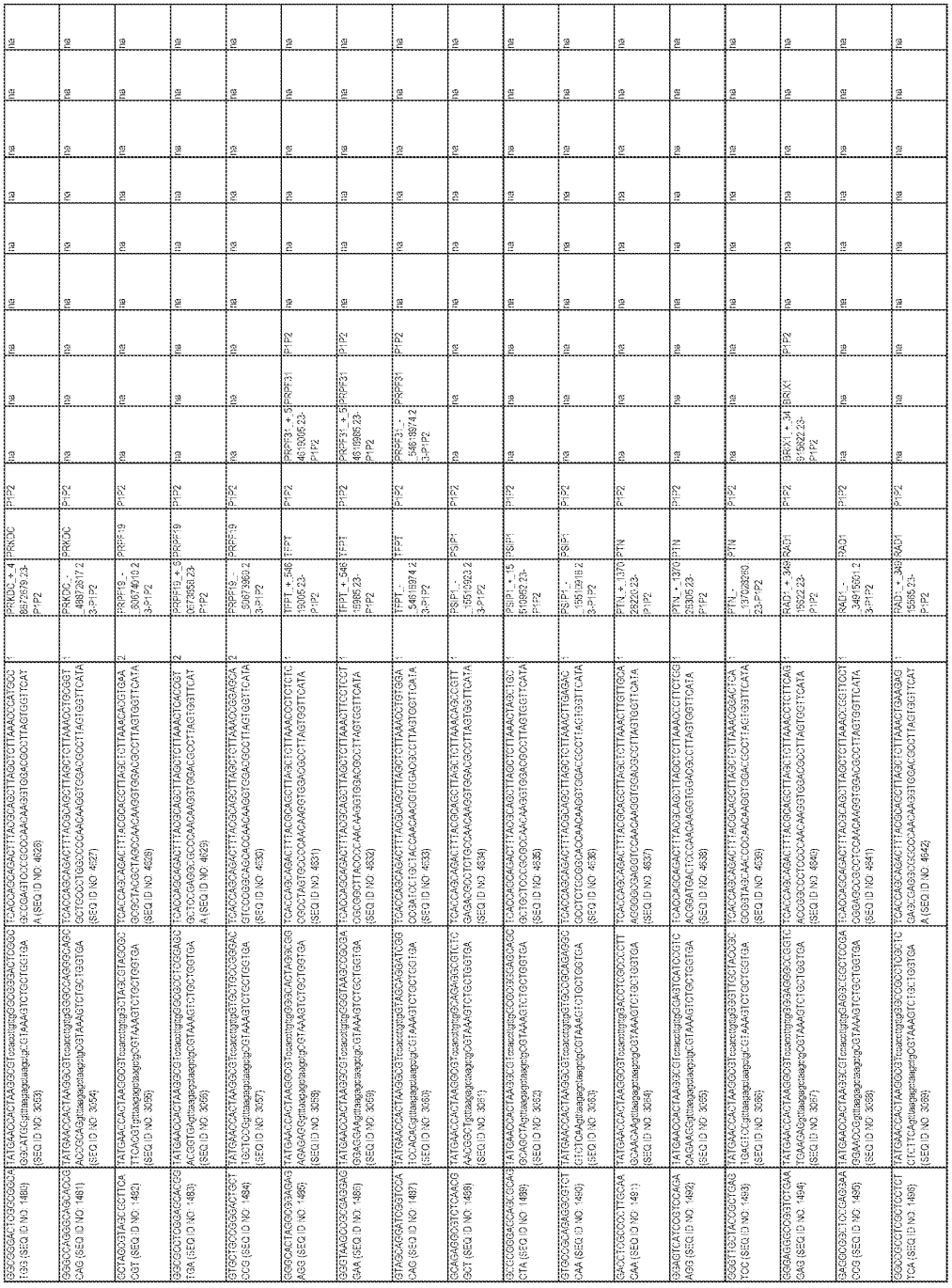
【表４１－５９】

GAGCAGGGATCAGACGAGAG (SEQ ID NO: 1446)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAGCAGGGATCAGACGAGAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3019)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTCTCGTCTGATCCCTGCTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4592)	1	POLH_+_43543948.23-P1P2	POLH	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCAATGCAGCCGCCAGACTG (SEQ ID NO: 1447)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCAATGCAGCCGCCAGACTGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3020)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCAGTCTGGCGGCTGCATTGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4593)	1	POLH_+_43543917.23-P1P2	POLH	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGTCTGGCGGCTGCATTGCT (SEQ ID NO: 1448)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGTCTGGCGGCTGCATTGCTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3021)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACAGCAATGCAGCCGCCAGACCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4594)	1	POLH_-_43543943.23-P1P2	POLH	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAAGCTGGGGGTGGAGCCGG (SEQ ID NO: 1449)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAAGCTGGGGGTGGAGCCGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3022)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGGCTCCACCCCCAGCTTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4595)	1	POLI_-_51795943.23-P1P2	POLI	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GACGCGGCGGGTACCTCTAG (SEQ ID NO: 1450)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGACGCGGCGGGTACCTCTAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3023)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTAGAGGTACCCGCCGCGTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4596)	1	POLI_-_51796203.23-P1P2	POLI	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GATGGAACTGGCGGACGTGG (SEQ ID NO: 1451)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGATGGAACTGGCGGACGTGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3024)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCACGTCCGCCAGTTCCATCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4597)	1	POLI_-_51796012.23-P1P2	POLI	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGTCGCGATCCTGAGGTAA (SEQ ID NO: 1452)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAGTCGCGATCCTGAGGTAAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3025)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTTACCTCAGGATCGCGACTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4598)	1	POLK_-_74807738.23-P1P2	POLK	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGACTGACAAGGCCCCAAG (SEQ ID NO: 1453)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGACTGACAAGGCCCCAAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3026)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTTGGGGCCTTGTCAGTCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4599)	1	POLK_+_74807767.23-P1P2	POLK	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGACAAGCGATCCCCGCGC (SEQ ID NO: 1454)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGACAAGCGATCCCCGCGCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3027)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGCGCGGGGATCGCTTGTCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4600)	1	POLK_+_74807747.23-P1P2	POLK	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAAGCTAGTCACCCGGGGGT (SEQ ID NO: 1455)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAAGCTAGTCACCCGGGGGTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3028)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACACCCCCGGGTGACTAGCTTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4601)	1	POLL_-_103347941.23-P1P2	POLL	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGACTCTTGGGGCCGGGGT (SEQ ID NO: 1456)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAGACTCTTGGGGCCGGGGTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3029)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACACCCCGGCCCCAAGAGTCTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4602)	1	POLL_+_103347853.23-P1P2	POLL	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGCCAAGCTAGTCACCCGG (SEQ ID NO: 1457)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGCCAAGCTAGTCACCCGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3030)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCGGGTGACTAGCTTGGCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4603)	1	POLL_-_103347937.23-P1P2	POLL	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGGGAAACTCCGAGCGAGA (SEQ ID NO: 1458)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAGGGAAACTCCGAGCGAGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3031)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCTCGCTCGGAGTTTCCCTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4604)	1	POLM_-_44122095.23-P1	POLM	P1	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCAGCGCGGAGCGAACGCAG (SEQ ID NO: 1459)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCAGCGCGGAGCGAACGCAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3032)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTGCGTTCGCTCCGCGCTGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4605)	1	POLM_-_44122076.23-P1	POLM	P1	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCCAATGCTCCCCAAACGG (SEQ ID NO: 1460)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCCCAATGCTCCCCAAACGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3033)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCGTTTGGGGAGCATTGGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4606)	1	POLM_+_44122019.23-P1	POLM	P1	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCAAGGAGGGTCAGGAGGCG (SEQ ID NO: 1461)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCAAGGAGGGTCAGGAGGCGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3034)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGCCTCCTGACCCTCCTTGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4607)	1	POLM_+_44113765.23-P2	POLM	P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCAGGCGGCACATCACTCT (SEQ ID NO: 1462)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCAGGCGGCACATCACTCTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3035)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACAGAGTGATGTGCCGCCTGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4608)	1	POLM_-_44113758.23-P2	POLM	P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na

【表４１－６０】

GTGGCCAGCGGTGGCTCTTG (SEQ ID NO: 1463)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTGGCCAGCGGTGGCTCTTGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3036)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCAAGAGCCACCGCTGGCCACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4609)	1	POLM_-_44113711.23-P2	POLM	P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGCGCCTCGCACTGCCTCA (SEQ ID NO: 1464)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGCGCCTCGCACTGCCTCAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3037)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTGAGGCAGTGCGAGGCGCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4610)	1	POLN_-_2243856.23-P1P2	POLN	P1P2	HAUS3_-_2243856.23-P1P2	HAUS3	P1P2	na	na	na	na	na	na
GGGCCCGCGTCAGTCACCTC (SEQ ID NO: 1465)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGCCCGCGTCAGTCACCTCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3038)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGAGGTGACTGACGCGGGCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4611)	1	POLN_-_2243782.23-P1P2	POLN	P1P2	HAUS3_-_2243782.23-P1P2	HAUS3	P1P2	na	na	na	na	na	na
GGGCTCCTGCGAGAAGCAAG (SEQ ID NO: 1466)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGCTCCTGCGAGAAGCAAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3039)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTTGCTTCTCGCAGGAGCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4612)	1	POLN_+_2243788.23-P1P2	POLN	P1P2	HAUS3_+_2243788.23-P1P2	HAUS3	P1P2	na	na	na	na	na	na
GCAGGGTTCTCCCGAGAGGG (SEQ ID NO: 1467)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCAGGGTTCTCCCGAGAGGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3040)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCCTCTCGGGAGAACCCTGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4613)	1	POLQ_+_121264769.23-P1P2	POLQ	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGCCAGGGTTCTCCCGAGA (SEQ ID NO: 1468)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGCCAGGGTTCTCCCGAGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3041)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCTCGGGAGAACCCTGGCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4614)	1	POLQ_+_121264772.23-P1P2	POLQ	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGTCCCAGCGTCCTCCCTCT (SEQ ID NO: 1469)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGTCCCAGCGTCCTCCCTCTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3042)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACAGAGGGAGGACGCTGGGACCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4615)	1	POLQ_-_121264780.23-P1P2	POLQ	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCAAGCGCGGAAGGCTGGG (SEQ ID NO: 1470)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCAAGCGCGGAAGGCTGGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3043)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCCAGCCTTCCGCGCTTGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4616)	2	POLR2I_+_36605780.23-P1P2	POLR2I	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGTTCTTCCAATAGCGGCCC (SEQ ID NO: 1471)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGTTCTTCCAATAGCGGCCCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3044)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGGGCCGCTATTGGAAGAACCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4617)	2	POLR2I_+_36606198.23-P1P2	POLR2I	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTTCACGGTTCTTCCAATAG (SEQ ID NO: 1472)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTTCACGGTTCTTCCAATAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3045)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTATTGGAAGAACCGTGAACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4618)	2	POLR2I_+_36606204.23-P1P2	POLR2I	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAACATGGCCGCCGCCTGAG (SEQ ID NO: 1473)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAACATGGCCGCCGCCTGAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3046)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTCAGGCGGCGGCCATGTTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4619)	1	POLR3E_-_22308778.23-P1P2	POLR3E	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGCCGCCTGAGAGGAGAGC (SEQ ID NO: 1474)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGCCGCCTGAGAGGAGAGCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3047)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGCTCTCCTCTCAGGCGGCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4620)	1	POLR3E_-_22308786.23-P1P2	POLR3E	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTACCCGCGGGCTGCAGAGA (SEQ ID NO: 1475)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTACCCGCGGGCTGCAGAGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3048)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCTCTGCAGCCCGCGGGTACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4621)	1	POLR3E_+_22308794.23-P1P2	POLR3E	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGCGCGTCCACCGGCTCCC (SEQ ID NO: 1476)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGcgcgcgtccaccggctcccgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3049)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGGGAGCCGGTGGACGCGCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4622)	1	PPP4R1_+_9614544.23-P1P2	PPP4R1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCCGCCGCCCGGAGAACAG (SEQ ID NO: 1477)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCCGCCGCCCGGAGAACAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3050)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTGTTCTCCGGGCGGCGGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4623)	1	PPP4R1_-_9614465.23-P1P2	PPP4R1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCGCCGCTCCATGTAGCCC (SEQ ID NO: 1478)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGgcgccgctccatgtagcccgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3051)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGGGCTACATGGAGCGGCGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4624)	1	PPP4R1_+_9614519.23-P1P2	PPP4R1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGCAGGGAGCAACGCACAC (SEQ ID NO: 1479)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAGCAGGGAGCAACGCACACgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3052)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGTGTGCGTTGCTCCCTGCTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4625)	1	PRKDC_-_48872669.23-P1P2	PRKDC	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na

【表４１－６１】

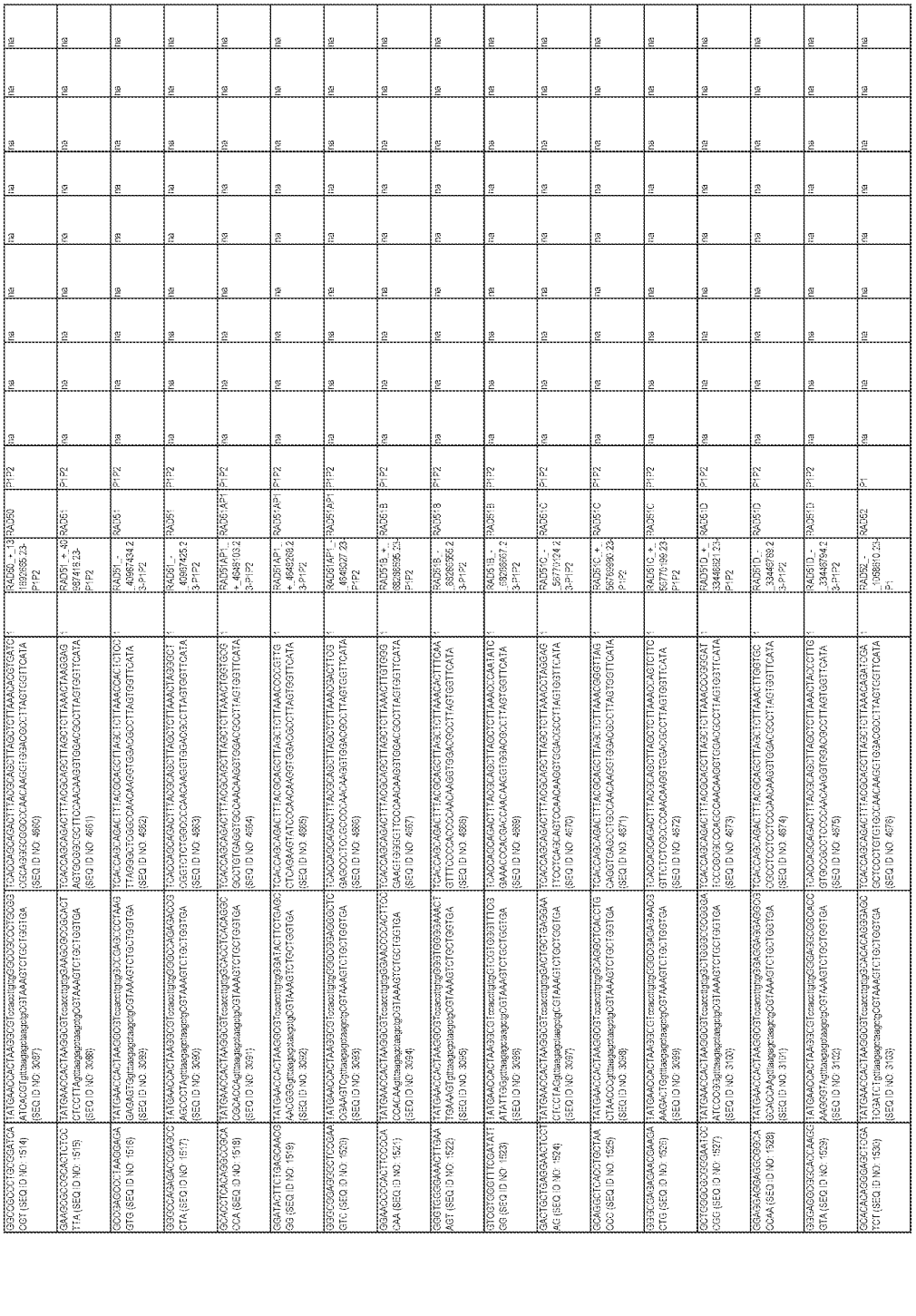


G3CCGGGACTCGTGCGGGA (SEQ ID NO: 1486)	TATGAACCACTAAGGCGTccaacttgtgGCGCGGTGAACTCGGCG GGCAATGCgattaagctaaggtgCGTAAAGTCTCGTCGTGTGA (SEQ ID NO: 3053)	TCACCAGCAGAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCATGCC GCCGATGTCCGCGCCAACAAAGGTCGACGCCTTAGTGGTTCAT A (SEQ ID NO: 4628)	PRKDC_2_4 88272679.23-P*P2	PRKDC	P*P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGCCAGGGCAGCACCGT (SEQ ID NO: 1487)	TATGAACCACTAAGGCGTccaacttgtgGCGCCAGGGCAGCC AACCGCATgattaagctaaggtgCGTAAAGTCTCGTCGTGTGA (SEQ ID NO: 3054)	TCACCAGCAGAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCATGCGT CGCTCGCCTGTGCGCCCAACAAAGGTCGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4627)	PRKDC_-_ 49872817.23-P*P2	PRKDC	P*P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
CCTAGCGTTAGCTCGTTCA (SEQ ID NO: 1488)	TATGAACCACTAAGGCGTccaacttgtgGTTAGCGTCTAGCGCT TTCAGTgttaagctaaggtgCGTTAAGTCTCGTCGTGA (SEQ ID NO: 3055)	TCACCAGCAGAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACAAGGTGAA GTCAGTTAGCGCTTAGCGCCAACAAAGGTCGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4626)	PRPF19_-_ 80676010.2 3-P*P2	PRPF19	P*P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCGGCTGGGATCGACCGT (SEQ ID NO: 1489)	TATGAACCACTAAGGCGTccaacttgtgCGCGGCTCTCGGAGCC TGATCGTgattaagctaaggtgCGTTAAGTCTCGTCGTGTGA (SEQ ID NO: 3056)	TCACCAGCAGAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGGAGCA GACGGTCGAGGCAACAAAGGTCGACGCCTTAGTGGTTCATA A (SEQ ID NO: 4625)	PRPF19_+_5 05778358.23-P*P2	PRPF19	P*P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTTGTTGCTCGGGGCACTTGCT (SEQ ID NO: 1490)	TATGAACCACTAAGGCGTccaacttgtgTTGCTCGCGGGGCAC TTGCTCGgattaagctaaggtgCGTTAAGTCTCGTCGTGTGA (SEQ ID NO: 3057)	TCACCAGCAGAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGGAGCA GTCCGCGGCAGCAACAAAGGTCGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4630)	PRPF19_-_ 80673960.2 3-P*P2	PRPF19	P*P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
CGGCACTAGCGCGAGAG (SEQ ID NO: 1491)	TATGAACCACTAAGGCGTccaacttgtgCGGCACTAGCGCGAG AAGAGAGgattaagctaaggtgCGTTAAGTCTCGTCGTGTGA (SEQ ID NO: 3058)	TCACCAGCAGAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCGTCTCTC CCGCCTAGTGCCCCAAACAAAGGTCGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4631)	TFPT_+_646 19006.23-P*P2	TFPT	P*P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTGTTAAGCGTCGAGTGAG (SEQ ID NO: 1492)	TATGAACCACTAAGGCGTccaacttgtgCGGTTAAGTCGCGTA GGAGCGAgattaagctaaggtgCGTTAAGTCTCGTCGTGTGA (SEQ ID NO: 3059)	TCACCAGCAGAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTTCGTCGT CGCGCGGCTTACCCCAACAAAGGTCGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4632)	TFPT_+_5467 15985.23-P*P2	TFPT	P*P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTAGCAGCGATCGGTCGA (SEQ ID NO: 1493)	TATGAACCACTAAGGCGTccaacttgtgGTAGCAGCGATCGGT CGGATCGTgattaagctaaggtgCGTTAAGTCTCGTCGTGTGA (SEQ ID NO: 3060)	TCACCAGCAGAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGTGTGGA TCCTAACTCCTGCTACCAAACAAGGTCGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4633)	TFPT_-_ 5467697.42 3-P*P2	TFPT	P*P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
CGAGAGTGCGTCTCGACGG (SEQ ID NO: 1494)	TATGAACCACTAAGGCGTccaacttgtgCAGAGTGCGTCTCG GACGCGCTgattaagctaaggtgCGTTAAGTCTCGTCGTGTGA (SEQ ID NO: 3061)	TCACCAGCAGAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACAGCCGTT GAGACGCTCGTACCAACAAAGGTCGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4634)	PSIP1_-_ 19510923.2 3-P*P2	PSIP1	P*P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGCGCGGGAACGCAAGCGCAAG (SEQ ID NO: 1495)	TATGAACCACTAAGGCGTccaacttgtgCGCGCGGGAACGCAAG GCAAGCTAgattaagctaaggtgCGTTAAGTCTCGTCGTGTGA (SEQ ID NO: 3062)	TCACCAGCAGAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTATGCTGC GACTGCTCCCCCGCGCCAACAAAGGTCGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4635)	PSIP1_+_15 5109952.23-P*P2	PSIP1	P*P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTGCCGCAGAAGCGCGTCGT (SEQ ID NO: 1496)	TATGAACCACTAAGGCGTccaacttgtgGTGCCGCAGAAGCGC GTCTCAAgattaagctaaggtgCGTTAAGTCTCGTCGTGTGA (SEQ ID NO: 3063)	TCACCAGCAGAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTTGAGAAC CGCCTCTCGCGGCAGCCAAGACAAGGTCGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4636)	PSIP1_-_ 19510918.2 3-P*P2	PSIP1	P*P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGCTCGCCCCTTGCAA (SEQ ID NO: 1497)	TATGAACCACTAAGGCGTccaacttgtgGAGCCTCGCCCCTT GCAAGCAAgattaagctaaggtgCGTTAAGTCTCGTCGTGTGA (SEQ ID NO: 3064)	TCACCAGCAGAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTTGTTGCA ACCGCGCGAGCGTCCAACAAAGGTCGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4637)	PTN_+_1370 28220.23-P*P2	PTN	P*P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTGAGTCATCCGTCCACGA (SEQ ID NO: 1498)	TATGAACCACTAAGGCGTccaacttgtgCGACGTCATCCGTCC ACGAGTCGgattaagctaaggtgCGTTAAGTCTCGTCGTGTGA (SEQ ID NO: 3065)	TCACCAGCAGAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCTTCTCGT ACGGATGACTCCACCAAGAGGTCGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4638)	PTN_-_ 13702826.23-P*P2	PTN	P*P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGTTGCTACCGCTGAG (SEQ ID NO: 1499)	TATGAACCACTAAGGCGTccaacttgtgGGGTTGCTACCGC TCGCTCGCgattaagctaaggtgCGTTAAGTCTCGTCGTGTGA (SEQ ID NO: 3066)	TCACCAGCAGAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGGGAGTCA CCGGTATAGCAACCGCCAACAAAGGTCGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4639)	RAD1_+_348 16522.23-P*P2	RAD1	P*P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGGAGTGGCCGGTGTTCGAA (SEQ ID NO: 1500)	TATGAACCACTAAGGCGTccaacttgtgGCGGAGTGGCCGGTG TTCGAAGAgattaagctaaggtgCGTTAAGTCTCGTCGTGTGA (SEQ ID NO: 3067)	TCACCAGCAGAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTCTTCAG ACCGGACCGCCTCGCCAACAAAGGTCGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4640)	RAD1_-_ 34915501.2 3-P*P2	RAD1	P*P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGGCGGCTCCGGTCGAAA (SEQ ID NO: 1501)	TATGAACCACTAAGGCGTccaacttgtgGAGGCGGCTCCGGTC GAAGAGGAgattaagctaaggtgCGTTAAGTCTCGTCGTGTGA (SEQ ID NO: 3068)	TCACCAGCAGAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTTCGTCGT CGGGAGCCGCCTCCCAACAAAGGTCGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4641)	RAD1_+_349 15985.23-P*P2	RAD1	P*P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
CGCGCGCCTCCGGTCGCTCT (SEQ ID NO: 1502)	TATGAACCACTAAGGCGTccaacttgtgCGCGCGCCTCCGGTC GCTCTTCGgattaagctaaggtgCGTTAAGTCTCGTCGTGTGA (SEQ ID NO: 3069)	TCACCAGCAGAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTTGAAGAAG CGACGCGAGGCGCCGCCAACAAAGGTCGACGCCTTAGTGGTTCAT A (SEQ ID NO: 4642)	RAD1_+_348 16522.23-P*P2	RAD1	P*P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na

【表４１－６２】

GCGAAGAGCGGAGGCGACCA (SEQ ID NO: 1497)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGAAGAGCGGAGGCGACCAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3070)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTGGTCGCCTCCGCTCTTCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4643)	1	RAD17_+_68665711.23-P1P2	RAD17	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGGACTACCCTAGGTGAAA (SEQ ID NO: 1498)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGGACTACCCTAGGTGAAAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3071)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTTTCACCTAGGGTAGTCCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4644)	1	RAD17_+_68665692.23-P1P2	RAD17	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGGAGGCCGTACCTCCGAG (SEQ ID NO: 1499)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGGAGGCCGTACCTCCGAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3072)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTCGGAGGTACGGCCTCCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4645)	1	RAD17_-_68665657.23-P1P2	RAD17	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGCGCCGGAGGCTAGTGGG (SEQ ID NO: 1500)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAGCGCCGGAGGCTAGTGGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3073)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCCACTAGCCTCCGGCGCTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4646)	1	RAD18_+_9005097.23-P1P2	RAD18	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTCGCTCCCGAGGATGCTGG (SEQ ID NO: 1501)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTCGCTCCCGAGGATGCTGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3074)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCAGCATCCTCGGGAGCGACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4647)	1	RAD18_-_9005092.23-P1P2	RAD18	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTGGAGCGCCGGAGGCTAGT (SEQ ID NO: 1502)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTGGAGCGCCGGAGGCTAGTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3075)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACACTAGCCTCCGGCGCTCCACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4648)	1	RAD18_+_9005100.23-P1P2	RAD18	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAAGGAGGCGCCGGCTGTGG (SEQ ID NO: 1503)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAAGGAGGCGCCGGCTGTGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3076)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCACAGCCGGCGCCTCCTTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4649)	1	RAD21_+_117886968.23-P1P2	RAD21	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCAGGAGTCCGGCTCCCCGA (SEQ ID NO: 1504)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCAGGAGTCCGGCTCCCCGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3077)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCGGGGAGCCGGACTCCTGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4650)	1	RAD21_-_117886781.23-P1P2	RAD21	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGATTTGAACCGAGGATTT (SEQ ID NO: 1505)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGATTTGAACCGAGGATTTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3078)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACAAATCCTCGGTTCAAATCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4651)	1	RAD21_+_117887046.23-P1P2	RAD21	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGCCTGGGCGCTAAGATGG (SEQ ID NO: 1506)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGcgccTGGGCGCTAAGATGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3079)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCATCTTAGCGCCCAGGCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4652)	1	RAD23A_-_13056702.23-P1P2	RAD23A	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTGCCTGCCCCGGAAGTGGT (SEQ ID NO: 1507)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTGCCTGCCCCGGAAGTGGTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3080)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACACCACTTCCGGGGCAGGCACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4653)	1	RAD23A_-_13056666.23-P1P2	RAD23A	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTGGCGGGGCCCGAGCGACG (SEQ ID NO: 1508)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTGGCGGGGCCCGAGCGACGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3081)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGTCGCTCGGGCCCCGCCACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4654)	1	RAD23A_+_13056741.23-P1P2	RAD23A	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCGCTAGCTCACCACAGGA (SEQ ID NO: 1509)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCCGCTAGCTCACCACAGGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3082)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCCTGTGGTGAGCTAGCGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4655)	1	RAD23B_+_110045580.23-P1P2	RAD23B	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAATCCGCTAGCTCACCAC (SEQ ID NO: 1510)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGAATCCGCTAGCTCACCACgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3083)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGTGGTGAGCTAGCGGATTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4656)	1	RAD23B_+_110045584.23-P1P2	RAD23B	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGTCTGCAGAAGGCGCGAGG (SEQ ID NO: 1511)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGTCTGCAGAAGGCGCGAGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3084)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCTCGCGCCTTCTGCAGACCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4657)	1	RAD23B_+_110045623.23-P1P2	RAD23B	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGGGGTCGCATTGTGGCTA (SEQ ID NO: 1512)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGGGGTCGCATTGTGGCTAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3085)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTAGCCACAATGCGACCCCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4658)	1	RAD50_-_131892737.23-P1P2	RAD50	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGGTTGCGGGGTCGCATTG (SEQ ID NO: 1513)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGGTTGCGGGGTCGCATTGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3086)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCAATGCGACCCCGCAACCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4659)	1	RAD50_-_131892731.23-P1P2	RAD50	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na

【表４１－６３】



GGTCGGGCCTTGCGGATCA CGT (SEQ ID NO: 1514)	TTATGAAGCAGTAAGTGTCGTccaacttgtgGGCCCTCCTGCCGT ATCACGTgttaaggtgtaaggtgcgTGTAAAGTCTTGCTTGTGA (SEQ ID NO: 3097)	TCACCAGGAGAGTTTTAGGAGTGTTAAGTCTGTTAAAACGAGTGTC CGGAGGTCGGGCCTTCCAACAAGGTTGGAGGCCTTAGTTCGTTCATA (SEQ ID NO: 4690)	1	RAD58(-)_13 1892885.23-P1P2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAAGGAGTCGCCACTTCTC TTA (SEQ ID NO: 1515)	TTATGAACCAGTAAGTGTCGTccaacttgtgGAAAGGTGCGCGACT GTCCTTAgttaaggtgtaaggtgcGTAAAGTCTTGCTTGTGA (SEQ ID NO: 3098)	TCACCAGGAGAGTTTTAGGAGTGTTAAGTCTGTTAAACTAAGGAG AAGTGGGTCGGCTTCCAACAAGGTTGGAGCGGCTTAGTTCGTTCATA (SEQ ID NO: 4691)	1	RAD51(+)_40 3987418.23-P1P2	RAD51	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
CCCGAAGCCCTAAGGAGCA GTG (SEQ ID NO: 1516)	TTATGAACCAGTAAGTGTCGTccaacttgtgCCCAAGCCCTTAAGT GAGAGTTgttaaggtgtaaggtgcGTTAAAGTCTTGCTTGTGA (SEQ ID NO: 3099)	TCACCAGGAGAGTTTTAGGAGTGTTAAGTCTGTTAAACCACCTCTCCC TTAGGGATTCGGCCCAACAAGGTTGGAGGCCTTAGTTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4692)	1	RAD51(-)_40987434.2 3-P1P2	RAD51	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGTCCCAAGAGCCGAAGCC CTA (SEQ ID NO: 1517)	TTATGAACCAGTAAGTGTCGTccaacttgtgCCCCTCCAGAGCCC AGCCCTTgttaaggtgtaaggtgcGTTAAAGTCTTGCTTGTGA (SEQ ID NO: 3100)	TCACCAGGAGAGTTTTAGGAGTGTTAAGTCTGTTAAACTAGGTCGT CGCTCTCTCTGGCCCCAACAAGGTTGGAGGCCTTAGTTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4693)	1	RAD51(-)_40987425.2 3-P1P2	RAD51	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCACCTCACAGGCCCGCA CCA (SEQ ID NO: 1518)	TTATGAACCAGTAAGTGTCGTccaacttgtgGCACCTCCACAGGCC GCCTGTTgttaaggtgtaaggtgcGTTAAAGTCTTGCTTGTGA (SEQ ID NO: 3101)	TCACCAGGAGAGTTTTAGGAGTGTTAAGTCTGTTAAAGTGGTGCCC GCCTGTTGAGGTTGCCAACAAGGTTGGAGCGGCTTAGTTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4694)	1	RAD51AP1(-)_40981103.2 3-P1P2	RAD51AP1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGATATTCTTGAGCAAAGG GG (SEQ ID NO: 1519)	TTATGAACCAGTAAGTGTCGTccaacttgtgGATATTCTTGTGAGC AAAGGGGgttaaggtgtaaggtgcGTTAAAGTCTTGCTTGTGA (SEQ ID NO: 3102)	TCACCAGGAGAACTTTACGGAGTCTTAGTCTGTTAAACCCCTGTTG CTCAGAAGTATTCCCCAAACAAGGTTGGAGGCCTTAGTTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4695)	1	RAD51AP1(+)_40982089.2 3-P1P2	RAD51AP1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGTCCCGAAGTCCCTCCGAAA GTC (SEQ ID NO: 1520)	TTATGAAGCAGTAAGTGTCGTccaacttgtgCCGCCGAAGTCCCTT CCGAAGTTgttaaggtgtaaggtgcGTTAAAGTCTTGCTTGTGA (SEQ ID NO: 3103)	TCACCAGGAGAGTTTTAGGAGTGTTAAGTCTGTTAAACGACTTCCG GAAGCCCTCCTCGCCCCAACAAGGTTGGAGCGGCTTAGTTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4696)	1	RAD51AP1(-)_40982027.23 P1P2	RAD51AP1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAAGCCCACTTCCCCCAA CAA (SEQ ID NO: 1521)	TTATGAACCAGTAAGTGTCGTccaacttgtgGAAGCCCACTTCCC CCAACAAgttaaggtgtaaggtgcGTTAAAGTCTTGCTTGTGA (SEQ ID NO: 3104)	TCACCAGGAGAGTTTTAGGAGTGTTAAGTCTGTTAAACTTTGTGGG GAAGTTGGGCTTTCCCCAACAAGGTTGGAGCGGCTTAGTTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4697)	1	RAD51B_+_88398356.23-P1P2	RAD51B	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGGTCGGGAAAACTTGAA AGT (SEQ ID NO: 1522)	TTATGAACCAGTAAGTGTCGTccaacttgtgGGGTCGGGAAAACT TGAAAGTgttaaggtgtaaggtgcGTTAAAGTCTTGCTTGTGA (SEQ ID NO: 3105)	TCACCAGGAGAGTTTTAGGAGTGTTAAGTCTGTTAAACGTTTCCCCA CCCCAACAAGGTTGGAGCGGCTTAGTTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4698)	1	RAD51B_-_88280360.2 3-P1P2	RAD51B	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTCGTCGGCGTTCCGATATT GG (SEQ ID NO: 1523)	TTATGAACCAGTAAGTGTCGTccaacttgtgCTCGTCGGCGTTCC GATATTGgttaaggtgtaaggtgcGTTAAAGTCTTGCTTGTGA (SEQ ID NO: 3106)	TCACCAGGAGAGTTTTAGGAGTGTTAAGTCTGTTAAAGCCGAATATC GAAAACCCCACGACCAACAAGGTTGGAGCGGCTTAGTTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4699)	1	RAD51B_-_88288607.2 3-P1P2	RAD51B	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GACTGGTTGAGGAACTCCT CAG (SEQ ID NO: 1524)	TTATGAACCAGTAAGTGTCGTccaacttgtgGACTGGTTGAGGAA CTCCTCAgttaaggtgtaaggtgcGTTAAAGTCTTGCTTGTGA (SEQ ID NO: 3107)	TCACCAGGAGAGTTTTAGGAGTGTTAAGTCTGTTAAAGCTTAGGAG TTCCTCAGATAGTCCCCAACAAGGTTGGAGCGGCTTAGTTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4700)	1	RAD51C_-_56771124.2 3-P1P2	RAD51C	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCAAGGCTCAGCTTGGTAA CCC (SEQ ID NO: 1525)	TTATGAACCAGTAAGTGTCGTccaacttgtgGCAAGGCTCAGCTTG GTAACCCgttaaggtgtaaggtgcGTTAAAGTCTTGCTTGTGA (SEQ ID NO: 3108)	TCACCAGGAGAGTTTTAGGAGTGTTAAGTCTGTTAAACGGGTTAG CAGGGTGAGGCCTTGCCAACAAGGTTGGAGGCCTTAGTTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4701)	1	RAD51C_+_56776286.23-P1P2	RAD51C	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGTGCGAGACAACGAAGGA CTG (SEQ ID NO: 1526)	TTATGAACCAGTAAGTGTCGTccaacttgtgCGGCGACGAACAAGG CTGTTgttaaggtgtaaggtgcGTTAAAGTCTTGCTTGTGA (SEQ ID NO: 3109)	TCACCAGGAGAGTTTTAGGAGTGTTAAGTCTGTTAAAGCCAGTCTTC GTTCTCTCGTGCCCCAACAAGGTTGGAGCGGCTTAGTTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4702)	1	RAD51C_+_56775399.23-P1P2	RAD51C	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCTCGGGCGCTCCGAATCC CGC (SEQ ID NO: 1527)	TTATGAACCAGTAAGTGTCGTccaacttgtgGCTCGGGCGCTCCGA ATCCCGTgttaaggtgtaaggtgcGTTAAAGTCTTGCTTGTGA (SEQ ID NO: 3110)	TCACCAGGAGAGTTTTAGGAGTGTTAAGTCTGTTAAACCCGTGAT TCCCGCGTCCACCCCCAACAAGGTTGGAGCGGCTTAGTTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4703)	1	RAD51D_+_33446821.23-P1P2	RAD51D	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAGAGAAGGAGAGCGCGGCA CCAA (SEQ ID NO: 1528)	TTATGAACCAGTAAGTGTCGTccaacttgtgGGAGAGAAGGAGAG CGCGGCAgttaaggtgtaaggtgcGTTAAAGTCTTGCTTGTGA (SEQ ID NO: 3111)	TCACCAGGAGAGTTTTAGGAGTGTTAAGTCTGTTAAACTTGTGGTGC CCGCCTCCGTCCCCAACAAGGTTGGAGCCGCCTTAGTTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4704)	1	RAD51D_-_33446789.2 3-P1P2	RAD51D	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTGCAGGCGTGCACAAGGC GTA (SEQ ID NO: 1529)	TTATGAACCAGTAAGTGTCGTccaacttgtgCGCAGGCGTGCACA AGGCGGTgttaaggtgtaaggtgcGTTAAAGTCTTGCTTGTGA (SEQ ID NO: 3112)	TCACCAGGAGAGTTTTAGGAGTGTTAAGTCTGTTAAACTACGCGTG GTGCGCGGCCTCCCCAACAAGGTTGGAGCGGCTTAGTTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4705)	1	RAD51D_-_33448794.2 3-P1P2	RAD51D	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCACACAGGGGAGCTCGA TCT (SEQ ID NO: 1530)	TTATGAACCAGTAAGTGTCGTccaacttgtgGCACACAGGGGAGC TCGATCTgttaaggtgtaaggtgcGTTAAAGTCTTGCTTGTGA (SEQ ID NO: 3113)	TCACCAGGAGAGTTTTAGGAGTGTTAAGTCTGTTAAACGAGATCGA GCTCGCGTCGTCTCTCCAACAAGGTTGGAGCGGCTTAGTTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4706)	1	RAD52_-_10588910.23-P1	RAD52	P1	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na

10

20

30

40

50

【表４１－６４】

GGCAGCGCGCGGTGCACACA (SEQ ID NO: 1531)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCAGCGCGCGGTGCACACAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3104)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTGTGTGCACCGCGCGCTGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4677)	1	RAD52_-_1058797.23-P1	RAD52	P1	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCCCGAGGCGCGTAAGTGG (SEQ ID NO: 1532)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCCCGAGGCGCGTAAGTGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3105)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCACTTACGCGCCTCGGGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4678)	1	RAD52_+_1058756.23-P1	RAD52	P1	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCACGCTCCCGGGAGGCTGA (SEQ ID NO: 1533)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCACGCTCCCGGGAGGCTGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3106)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCAGCCTCCCGGGAGCGTGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4679)	1	RAD52_-_1100281.23-P2	RAD52	P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCCGCGTCACGCTCCCGGG (SEQ ID NO: 1534)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGgccgcgTCACGCTCCCGGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3107)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCGGGAGCGTGACGCGGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4680)	1	RAD52_-_1100274.23-P2	RAD52	P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCCTCCCGGGAGCGTGACG (SEQ ID NO: 1535)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCCTCCCGGGAGCGTGAcggtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3108)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGTCACGCTCCCGGGAGGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4681)	1	RAD52_+_1100254.23-P2	RAD52	P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCGGCGGCGAGGGGATAGC (SEQ ID NO: 1536)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCCGGCGGCGAGGGGATAGCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3109)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGCTATCCCCTCGCCGCCGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4682)	1	RAD54B_+_95487280.23-P1P2	RAD54B	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGATCCTTGAGCTTCTCCGG (SEQ ID NO: 1537)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGATCCTTGAGCTTCTCCGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3110)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCGGAGAAGCTCAAGGATCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4683)	1	RAD54B_+_95487295.23-P1P2	RAD54B	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGGATAGCTGGTTACCAGA (SEQ ID NO: 1538)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGGATAGCTGGTTACCAGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3111)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCTGGTAACCAGCTATCCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4684)	1	RAD54B_+_95487269.23-P1P2	RAD54B	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCGCGCTTTGGGAACAGGA (SEQ ID NO: 1539)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCGCGCTTTGGGAACAGGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3112)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCCTGTTCCCAAAGCGCGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4685)	1	RAD54L_-_46713461.23-P1P2	RAD54L	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCGGGAGGTTCGATTGACC (SEQ ID NO: 1540)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCGGGAGGTTCGATTGACCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3113)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGGTCAATCGAACCTCCCGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4686)	1	RAD54L_-_46713404.23-P1P2	RAD54L	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTAACGCGCGCTTTGGGAAC (SEQ ID NO: 1541)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTAACGCGCGCTTTGGGAACgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3114)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGTTCCCAAAGCGCGCGTTACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4687)	1	RAD54L_-_46713457.23-P1P2	RAD54L	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAACAGGAGGAGTAAGATTG (SEQ ID NO: 1542)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAACAGGAGGAGTAAGATTGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3115)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCAATCTTACTCCTCCTGTTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4688)	1	RAD54L2_-_51575666.23-ENST000004	RAD54L2	ENST00000409535.2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCTTACTCCTCCTGTTCCAA (SEQ ID NO: 1543)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCTTACTCCTCCTGTTCCAAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3116)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTTGGAACAGGAGGAGTAAGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4689)	1	RAD54L2_+_51575638.23-ENST00000409535.2	RAD54L2	ENST00000409535.2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAGTGCTGTCCCTTGGAAC (SEQ ID NO: 1544)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGAGTGCTGTCCCTTGGAACgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3117)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGTTCCAAGGGACAGCACTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4690)	1	RAD54L2_-_51575650.23-ENST000004	RAD54L2	ENST00000409535.2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GACGGCCTTGCCGAGCACTG (SEQ ID NO: 1545)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGACGGCCTTGCCGAGCACTGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3118)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCAGTGCTCGGCAAGGCCGTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4691)	1	RAD9A_+_67159625.23-P1P2	RAD9A	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGAAGAGCGGAAGGGGGTT (SEQ ID NO: 1546)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAGAAGAGCGGAAGGGGGTTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3119)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACAACCCCCTTCCGCTCTTCTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4692)	1	RAD9A_+_67159601.23-P1P2	RAD9A	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAAGGGACCCCGGACCCGG (SEQ ID NO: 1547)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGAAGGGACCCCGGACCCGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3120)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCGGGTCCGGGGTCCCTTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4693)	1	RAD9A_-_67159466.23-P1P2	RAD9A	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na

【表４１－６５】

GCCGCCATGGCCGACAAGGA (SEQ ID NO: 1548)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCCGCCATGGCCGACAAGGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3121)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCCTTGTCGGCCATGGCGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4694)	1	RBBP4_-_33116923.23-P1P2	RBBP4	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGGGCGCAGGAAACAATAG (SEQ ID NO: 1549)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGGGCGCAGGAAACAATAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3122)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTATTGTTTCCTGCGCCCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4695)	1	RBBP4_-_33116821.23-P1P2	RBBP4	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGTGCAGTCCCCGGTACTGA (SEQ ID NO: 1550)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGTGCAGTCCCCGGTACTGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3123)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCAGTACCGGGGACTGCACCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4696)	1	RBBP4_-_33117042.23-P1P2	RBBP4	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGTGTGACGCGCTTGGGAA (SEQ ID NO: 1551)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAGTGTGACGCGCTTGGGAAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3124)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTTCCCAAGCGCGTCACACTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4697)	1	RBBP7_+_16888257.23-P1P2	RBBP7	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTAACGAGAGGAGTCCGAGG (SEQ ID NO: 1552)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTAACGAGAGGAGTCCGAGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3125)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCTCGGACTCCTCTCGTTACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4698)	1	RBBP7_+_16888204.23-P1P2	RBBP7	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTCGCGGGTACCGAGGTCTG (SEQ ID NO: 1553)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTCGCGGGTACCGAGGTCTGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3126)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCAGACCTCGGTACCCGCGACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4699)	1	RBBP7_-_16888383.23-P1P2	RBBP7	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAATCCCGAGGCAATCTCGG (SEQ ID NO: 1554)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAATCCCGAGGCAATCTCGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3127)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCGAGATTGCCTCGGGATTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4700)	1	RBBP8_-_20513524.23-P1P2	RBBP8	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCAGACCCGCACGCGGAAC (SEQ ID NO: 1555)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCCAGACCCGCACGCGGAACgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3128)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGTTCCGCGTGCGGGTCTGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4701)	1	RBBP8_-_20513852.23-P1P2	RBBP8	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCCGAGGCAATCTCGGAGG (SEQ ID NO: 1556)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCCCGAGGCAATCTCGGAGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3129)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCTCCGAGATTGCCTCGGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4702)	1	RBBP8_-_20513527.23-P1P2	RBBP8	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCGCAACGAGGGCGAACAA (SEQ ID NO: 1557)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCGCAACGAGGGCGAACAAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3130)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTTGTTCGCCCTCGTTGCGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4703)	2	RBMX_-_13596289523-P1P2	RBMX	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTAGCACTACTGCGCAACGA (SEQ ID NO: 1558)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTAGCACTACTGCGCAACGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3131)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCGTTGCGCAGTAGTGCTACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4704)	2	RBMX_-_135962885.23-P1P2	RBMX	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTATATCTCCCTGGAGATGG (SEQ ID NO: 1559)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTATATCTCCCTGGAGATGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3132)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCATCTCCAGGGAGATATACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4705)	2	RBMX_+_135962671.23-P1P2	RBMX	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGGGTTAGCCGCGCAGGTG (SEQ ID NO: 1560)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAGGGTTAGCCGCGCAGGTGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3133)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCACCTGCGCGGCTAACCCTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4706)	1	RDM1_+_34257741.23-P1P2	RDM1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAACTCCCAGTCAGCGGGT (SEQ ID NO: 1561)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGAACTCCCAGTCAGCGGGTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3134)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACACCCGCTGACTGGGAGTTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4707)	1	RDM1_-_34257593.23-P1P2	RDM1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTTGCGCAGGCGCAATGCTG (SEQ ID NO: 1562)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTTGCGCAGGCGCAATGCTGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3135)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCAGCATTGCGCCTGCGCAACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4708)	1	RDM1_+_34257765.23-P1P2	RDM1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGATCTAGTCCTGCAGTAGG (SEQ ID NO: 1563)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGATCTAGTCCTGCAGTAGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3136)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCTACTGCAGGACTAGATCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4709)	1	REC8_-_24641306.23-P1P2	REC8	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCGGCCCGGGGCCACACCG (SEQ ID NO: 1564)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCGGCCCGGGGCCACACCGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3137)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGGTGTGGCCCCGGGCCGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4710)	1	REC8_-_24641324.23-P1P2	REC8	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na

【表４１－６６】

GGGCCTTGCACTGGCTTGGG (SEQ ID NO: 1565)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGCCTTGCACTGGCTTGGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3138)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCCAAGCCAGTGCAAGGCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4711)	1	REC8_+_24641325.23-P1P2	REC8	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGATCGGAGAGTCGGACAC (SEQ ID NO: 1566)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAGATCGGAGAGTCGGACACgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3139)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGTGTCCGACTCTCCGATCTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4712)	1	RECQL_+_21654447.23-P1P2	RECQL	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAAGCCCGGTCTAACTCTC (SEQ ID NO: 1567)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGAAGCCCGGTCTAACTCTCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3140)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGAGAGTTAGACCGGGCTTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4713)	1	RECQL_-_21654420.23-P1P2	RECQL	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGTGTCGGAGATCCGAGAGT (SEQ ID NO: 1568)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGTGTCGGAGATCCGAGAGTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3141)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACACTCTCGGATCTCCGACACCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4714)	1	RECQL_+_21654469.23-P1P2	RECQL	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GACGTCCCGCAGCCGCTCCA (SEQ ID NO: 1569)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGACGTCCCGCAGCCGCTCCAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3142)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTGGAGCGGCTGCGGGACGTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4715)	1	RECQL4_-_145743169.23-P1P2	RECQL4	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGGCGCCGGAGGAGACCCG (SEQ ID NO: 1570)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGGCGCCGGAGGAGACCCGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3143)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGGGTCTCCTCCGGCGCCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4716)	1	RECQL4_+_145742984.23-P1P2	RECQL4	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGGCGAGAAGACACCGGGT (SEQ ID NO: 1571)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGggcgAGAAGACACCGGGTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3144)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACACCCGGTGTCTTCTCGCCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4717)	1	RECQL4_+_145742940.23-P1P2	RECQL4	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCTTTGGCTTCTCTGAGTTG (SEQ ID NO: 1572)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCTTTGGCTTCTCTGAGTTGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3145)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCAACTCAGAGAAGCCAAAGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4718)	1	RECQL5_+_73663200.23-P1P2	RECQL5	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAGTTGGGGTTGTGTATAG (SEQ ID NO: 1573)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGAGTTGGGGTTGTGTATAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3146)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTATACACAACCCCAACTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4719)	1	RECQL5_+_73663187.23-P1P2	RECQL5	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCGCTGGGAATTCAGCTTT (SEQ ID NO: 1574)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCGCTGGGAATTCAGCTTTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3147)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACAAAGCTGAATTCCCAGCGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4720)	1	RECQL5_-_73663242.23-P1P2	RECQL5	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCCTCGCCAGGGACCAGGG (SEQ ID NO: 1575)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCCCTCGCCAGGGACCAGGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3148)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCCTGGTCCCTGGCGAGGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4721)	1	REV1_-_100106381.23-P1P2	REV1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAGGGGCGGAGAGCCACCG (SEQ ID NO: 1576)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGAGGGGCGGAGAGCCACCGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3149)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGGTGGCTCTCCGCCCCTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4722)	1	REV1_+_100106467.23-P1P2	REV1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTTGGTTGCCGCGAGCGTGG (SEQ ID NO: 1577)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTTGGTTGCCGCGAGCGTGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3150)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCACGCTCGCGGCAACCAACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4723)	1	REV1_+_100106432.23-P1P2	REV1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCACCGCCGGGAATCACAC (SEQ ID NO: 1578)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCCACCGCCGGGAATCACACgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3151)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGTGTGATTCCCGGCGGTGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4724)	1	REV3L_-_111804372.23-P1P2	REV3L	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAAGCCCTCGAGCTTTCGT (SEQ ID NO: 1579)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGAAGCCCTCGAGCTTTCGTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3152)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACACGAAAGCTCGAGGGCTTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4725)	1	REV3L_-_111804327.23-P1P2	REV3L	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAGCCCGTGTGATTCCCGG (SEQ ID NO: 1580)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGAGCCCGTGTGATTCCCGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3153)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCGGGAATCACACGGGCTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4726)	1	REV3L_+_111804354.23-P1P2	REV3L	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GACTTCGCGGGAGAAGTTGT (SEQ ID NO: 1581)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGACTTCGCGGGAGAAGTTGTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3154)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACACAACTTCTCCCGCGAAGTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4727)	1	RFC1_+_39367944.23-P1P2	RFC1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na

【表４１－６７】

GGAATCTGTTATCGAGGCTC (SEQ ID NO: 1582)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGAATCTGTTATCGAGGCTCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3155)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGAGCCTCGATAACAGATTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4728)	1	RFC1_-_39367932.23-P1P2	RFC1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTGCAAGAAGGCGAAGACAG (SEQ ID NO: 1583)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTGCAAGAAGGCGAAGACAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3156)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTGTCTTCGCCTTCTTGCACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4729)	1	RFC1_-_39367986.23-P1P2	RFC1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGAGGAGGCGCGAGAATGG (SEQ ID NO: 1584)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAGAGGAGGCGCGAGAATGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3157)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCATTCTCGCGCCTCCTCTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4730)	2	RFC2_+_73668706.23-P1P2	RFC2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGAAGAGGAGGCGCGAGAA (SEQ ID NO: 1585)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGAAGAGGAGGCGCGAGAAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3158)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTTCTCGCGCCTCCTCTTCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4731)	2	RFC2_+_73668709.23-P1P2	RFC2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGAGGCGCGAGAATGGAGG (SEQ ID NO: 1586)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGAGGCGCGAGAATGGAGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3159)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCTCCATTCTCGCGCCTCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4732)	2	RFC2_+_73668703.23-P1P2	RFC2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCGATACTTGTCCACCCAG (SEQ ID NO: 1587)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCCGATACTTGTCCACCCAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3160)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTGGGTGGACAAGTATCGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4733)	2	RFC3_+_34392320.23-P1P2	RFC3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGACGGCTGGACTATCACA (SEQ ID NO: 1588)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGACGGCTGGACTATCACAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3161)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTGTGATAGTCCAGCCGTCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4734)	2	RFC3_-_34392375.23-P1P2	RFC3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTTGTCCACCCAGAGGCTCA (SEQ ID NO: 1589)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTTGTCCACCCAGAGGCTCAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3162)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTGAGCCTCTGGGTGGACAACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4735)	2	RFC3_+_34392313.23-P1P2	RFC3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GACCTCACAAGGGGCATCAA (SEQ ID NO: 1590)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGACCTCACAAGGGGCATCAAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3163)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTTGATGCCCCTTGTGAGGTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4736)	1	RFC4_-_186524029.23-P1P2	RFC4	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGGGAACTGAGGCGACTGT (SEQ ID NO: 1591)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGGGAACTGAGGCGACTGTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3164)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACACAGTCGCCTCAGTTCCCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4737)	1	RFC4_+_186524226.23-P1P2	RFC4	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGTTCCGTGGCGGGAACTG (SEQ ID NO: 1592)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGTTCCGTGGCGGGAACTGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3165)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCAGTTCCCGCCACGGAACGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4738)	1	RFC4_+_186524236.23-P1P2	RFC4	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGGTCTCAGGGTCAGGTCG (SEQ ID NO: 1593)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGGTCTCAGGGTCAGGTCGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3166)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGACCTGACCCTGAGACCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4739)	1	RFC5_-_118454562.23-P1P2	RFC5	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGTCACTGTGCAGGCGCTT (SEQ ID NO: 1594)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGTCACTGTGCAGGCGCTTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3167)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACAAGCGCCTGCACAGTGACCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4740)	1	RFC5_-_118454586.23-P1P2	RFC5	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGTGACGCGACGATCTCAG (SEQ ID NO: 1595)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGTGACGCGACGATCTCAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3168)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTGAGATCGTCGCGTCACCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4741)	1	RFC5_-_118454606.23-P1P2	RFC5	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCAGTTGGCGTAGGTGCATT (SEQ ID NO: 1596)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCAGTTGGCGTAGGTGCATTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3169)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACAATGCACCTACGCCAACTGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4742)	1	RFWD3_+_74700751.23-P1P2	RFWD3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGTAGGTGCATTCGGAGTG (SEQ ID NO: 1597)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGTAGGTGCATTCGGAGTGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3170)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCACTCCGAATGCACCTACGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4743)	1	RFWD3_+_74700744.23-P1P2	RFWD3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCTTGAGCGGCTCCGGAAG (SEQ ID NO: 1598)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCTTGAGCGGCTCCGGAAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3171)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTTCCGGAGCCGCTCAAGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4744)	1	RFWD3_+_74700773.23-P1P2	RFWD3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na

【表４１－６８】

GACCGCAGGCCGGCTTGTGG (SEQ ID NO: 1599)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGACCGCAGGCCGGCTTGTGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3172)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCACAAGCCGGCCTGCGGTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4745)	1	RHNO1_-_2986478.23-P1P2	RHNO1	P1P2	TULP3_-_2986478.23-P1	TULP3	P1	na	na	na	na	na
GCAGGAGCTGCGGCCCCGTC (SEQ ID NO: 1600)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCAGGAGCTGCGGCCCCGTCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3173)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGACGGGGCCGCAGCTCCTGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4746)	1	RHNO1_-_2986438.23-P1P2	RHNO1	P1P2	TULP3_-_2986438.23-P1	TULP3	P1	na	na	na	na	na
GCGTCCGGCCCGGGCTGGTA (SEQ ID NO: 1601)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGTCCGGCCCGGGCTGGTAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3174)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTACCAGCCCGGGCCGGACGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4747)	1	RHNO1_-_2986453.23-P1P2	RHNO1	P1P2	TULP3_-_2986453.23-P1	TULP3	P1	na	na	na	na	na
GAAGCTGCCCGGGAAAGTGG (SEQ ID NO: 1602)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAAGCTGCCCGGGAAAGTGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3175)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCACTTTCCCGGGCAGCTTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4748)	1	RIF1_-_15226670023-P1P2	RIF1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAGGGAGGAGATCGGCGGA (SEQ ID NO: 1603)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGAGGGAGGAGATCGGCGGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3176)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCCGCCGATCTCCTCCCTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4749)	1	RIF1_+_152266651.23-P1P2	RIF1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCGAGATGCCTCGTTCCCC (SEQ ID NO: 1604)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCGAGATGCCTCGTTCCCCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3177)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGGGGAACGAGGCATCTCGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4750)	1	RIF1_-_152266641.23-P1P2	RIF1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAGAAGGCGAAGAAGGCTG (SEQ ID NO: 1605)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGAGAAGGCGAAGAAGGCTGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3178)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCAGCCTTCTTCGCCTTCTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4751)	1	RING1_+_33176535.23-P1P2	RING1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCCGAGGAGAAGGCGAAGA (SEQ ID NO: 1606)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCCGAGGAGAAGGCGAAGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3179)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCTTCGCCTTCTCCTCGGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4752)	1	RING1_+_33176541.23-P1P2	RING1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCTGTCTGAGCAGCGGTTG (SEQ ID NO: 1607)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCTGTCTGAGCAGCGGTTGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3180)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCAACCGCTGCTCAGACAGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4753)	1	RING1_-_33176343.23-P1P2	RING1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAAGTGCGGTGTTGAGCGC (SEQ ID NO: 1608)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGAAGTGCGGTGTTGAGCGCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3181)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGCGCTCAACACCGCACTTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4754)	1	RNASEH1_+_3605908.23-P1P2	RNASEH1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCGGCCAAGGCGACTCTGT (SEQ ID NO: 1609)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCGGCCAAGGCGACTCTGTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3182)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACACAGAGTCGCCTTGGCCGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4755)	1	RNASEH1_-_3605827.23-P1P2	RNASEH1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGAGAGAAGGGGCCCAACA (SEQ ID NO: 1610)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGAGAGAAGGGGCCCAACAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3183)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTGTTGGGCCCCTTCTCTCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4756)	1	RNASEH1_+_3606182.23-P1P2	RNASEH1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGCTGGAGAGAGACAATAC (SEQ ID NO: 1611)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAGCTGGAGAGAGACAATACgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3184)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGTATTGTCTCTCTCCAGCTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4757)	1	RNASEH2A_-_12917521.23-P1P2	RNASEH2A	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGGCGAACTCAGGCGACAG (SEQ ID NO: 1612)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAGGCGAACTCAGGCGACAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3185)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTGTCGCCTGAGTTCGCCTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4758)	1	RNASEH2A_+_12917522.23-P1P2	RNASEH2A	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na
GCTCCCCTCCCTGGCCCTAG (SEQ ID NO: 1613)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCTCCCCTCCCTGGCCCTAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3186)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTAGGGCCAGGGAGGGGAGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4759)	1	RNASEH2A_+_12917619.23-P1P2	RNASEH2A	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na
GCTGGCTGCGTAGGAGGGAC (SEQ ID NO: 1614)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCTGGCTGCGTAGGAGGGACgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3187)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGTCCCTCCTACGCAGCCAGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4760)	1	RNF168_+_196230575.23-P1P2	RNF168	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCGCCCGAAAGGTGAACAC (SEQ ID NO: 1615)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCGCCCGAAAGGTGAACACgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3188)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGTGTTCACCTTTCGGGCGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4761)	1	RNF168_+_196230525.23-P1P2	RNF168	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na

【表４１－６９】

GTGCGCTGCCGCAACGAATA (SEQ ID NO: 1616)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTGCGCTGCCGCAACGAATAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3189)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTATTCGTTGCGGCAGCGCACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4762)	1	RNF168_+_196230600.23-P1P2	RNF168	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCGGCGCCGCCGCACAATA (SEQ ID NO: 1617)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCCGGCGCCGCCGCACAATAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3190)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTATTGTGCGGCGGCGCCGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4763)	1	RNF2_+_185014687.23-P1P2	RNF2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGCGGCCGGAGCAAGACTC (SEQ ID NO: 1618)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGCGGCCGGAGCAAGACTCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3191)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGAGTCTTGCTCCGGCCGCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4764)	1	RNF2_+_185014727.23-P1P2	RNF2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTGAGGCTCGCCATATTGTG (SEQ ID NO: 1619)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTGAGGCTCGCCATATTGTGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3192)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCACAATATGGCGAGCCTCACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4765)	1	RNF2_-_18501469923-P1P2	RNF2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGCCTGGCACAGTCCTGTT (SEQ ID NO. 1620)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGCCTGGCACAGTCCTGTTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3193)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACAACAGGACTGTGCCAGGCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4766)	1	RNF20_+_104296268.23-P1P2	RNF20	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTGCGAGTTCTGTTCCCGCG (SEQ ID NO: 1621)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTGCGAGTTCTGTTCCCGCGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3194)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGCGGGAACAGAACTCGCACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4767)	1	RNF20_-_104296229.23-P1P2	RNF20	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTGTCTCCGCCGCGGGTCAG (SEQ ID NO: 1622)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTGTCTCCGCCGCGGGTCAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3195)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTGACCCGCGGCGGAGACACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4768)	1	RNF20_-_10429616623-P1P2	RNF20	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGCGGCGGCATCTTTCTCG (SEQ ID NO: 1623)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGCGGCGGCATCTTTCTCGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3196)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGAGAAAGATGCCGCCGCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4769)	1	RNF4_-_2470875.23-P1P2	RNF4	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTTAGGGGGAAGACCCGGGC (SEQ ID NO: 1624)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTTAGGGGGAAGACCCGGGCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3197)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGCCCGGGTCTTCCCCCTAACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4770)	1	RNF4_-_2471349.23-P1P2	RNF4	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTTTCTCGAGGAGCTCTCCT (SEQ ID NO: 1625)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTTTCTCGAGGAGCTCTCCTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3198)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACAGGAGAGCTCCTCGAGAAACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4771)	1	RNF4_-_2470887.23-P1P2	RNF4	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCGGTGAAATCCAAGATGG (SEQ ID NO: 1626)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCCGGTGAAATCCAAGATGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3199)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCATCTTGGATTTCACCGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4772)	1	RNF40_-_30773658.23-P1P2	RNF40	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGTCCGGTGAAATCCAAGA (SEQ ID NO: 1627)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGTCCGGTGAAATCCAAGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3200)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCTTGGATTTCACCGGACGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4773)	1	RNF40_-_30773655.23-P1P2	RNF40	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCTAGGCTGACCCTCCTGC (SEQ ID NO: 1628)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCTAGGCTGACCCTCCTGCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3201)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGCAGGAGGGTCAGCCTAGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4774)	1	RNF40_-_30773681.23-P1P2	RNF40	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCGCGCCGGTGGCCGGAGC (SEQ ID NO: 1629)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCCGCGCCGGTGGCCGGAGCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3202)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGCTCCGGCCACCGGCGCGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4775)	1	RNF8_-_37321993.23-P1P2	RNF8	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCGGAGCTGGTGCCTGCGG (SEQ ID NO: 1630)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCCGGAGCTGGTGCCTGCGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3203)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCGCAGGCACCAGCTCCGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4776)	1	RNF8_-_37322005.23-P1P2	RNF8	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCAGCCAGAACCTAGGTCA (SEQ ID NO: 1631)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCAGCCAGAACCTAGGTCAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3204)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTGACCTAGGTTCTGGCTGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4777)	1	RNF8_-_37321900.23-P1P2	RNF8	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCGACGGGGGATGAACGCG (SEQ ID NO: 1632)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCGACGGGGGATGAACGCGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3205)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGCGTTCATCCCCCGTCGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4778)	1	RPA1_-_1733528.23-P1P2	RPA1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na

【表４１－７０】

GGCGGTGCGCGCAACTTCTC (SEQ ID NO: 1633)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCGGTGCGCGCAACTTCTCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3206)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGAGAAGTTGCGCGCACCGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4779)	1		RPA1_-_1733303.23-P1P2	RPA1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGAAGCTGGAGCTGTTGCG (SEQ ID NO: 1634)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGAAGCTGGAGCTGTTGCGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3207)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGCAACAGCTCCAGCTTCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4780)	1		RPA1_-_1733358.23-P1P2	RPA1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGCCAGAGCGGCGCAGTGG (SEQ ID NO: 1635)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAGCCAGAGCGGCGCAGTGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3208)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCACTGCGCCGCTCTGGCTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4781)	2		RPA2_+_28241026.23-P1P2	RPA2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGTAGCCAGAGCGGCGCAG (SEQ ID NO: 1636)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAGTAGCCAGAGCGGCGCAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3209)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTGCGCCGCTCTGGCTACTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4782)	2		RPA2_+_28241031.23-P1P2	RPA2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGCTCTGGCTACTTTTCTC (SEQ ID NO: 1637)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGCTCTGGCTACTTTTCTCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3210)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGAGAAAAGTAGCCAGAGCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4783)	2		RPA2_-_28241061.23-P1P2	RPA2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAATCCTGTGATCGCAGAA (SEQ ID NO: 1638)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGAATCCTGTGATCGCAGAAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3211)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTTCTGCGATCACAGGATTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4784)	2		RPA3_+_7680352.23-P1P2	RPA3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCGATCACAGGATTCCCGG (SEQ ID NO: 1639)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCGATCACAGGATTCCCGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3212)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCGGGAATCCTGTGATCGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4785)	2		RPA3_-_7680380.23-P1P2	RPA3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCGGCTGGCGGGAAACCCA (SEQ ID NO: 1640)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCGGCTGGCGGGAAACCCAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3213)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTGGGTTTCCCGCCAGCCGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4786)	2		RPA3_-_7680087.23-P1P2	RPA3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGGCTTCGAGCTGTCCGAA (SEQ ID NO: 1641)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAGGCTTCGAGCTGTCCGAAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3214)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTTCGGACAGCTCGAAGCCTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4787)	1		RPA4_+_96139186.23-P1P2	RPA4	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCTCAGGCTGAGGAGAAGGT (SEQ ID NO: 1642)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCTCAGGCTGAGGAGAAGGTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3215)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACACCTTCTCCTCAGCCTGAGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4788)	1		RPA4_+_96139276.23-P1P2	RPA4	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTCGTCTGGGGCTCCACGGA (SEQ ID NO: 1643)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTCGTCTGGGGCTCCACGGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3216)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCCGTGGAGCCCCAGACGACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4789)	1		RPA4_+_96139247.23-P1P2	RPA4	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAAGCGGCCGGGCTGGATC (SEQ ID NO: 1644)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGAAGCGGCCGGGCTGGATCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3217)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGATCCAGCCCGGCCGCTTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4790)	1		RRM2B_+_103251059.23-P1P2	RRM2B	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGAGAAACCCTTAGGCCGC (SEQ ID NO: 1645)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGggagaaacccttaggccgcgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3218)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGCGGCCTAAGGGTTTCTCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4791)	1		RRM2B_+_103251357.23-P1P2	RRM2B	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGTGCTGTCGTAGTTGGAGG (SEQ ID NO: 1646)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGTGCTGTCGTAGTTGGAGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3219)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCTCCAACTACGACAGCACCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4792)	1		RRM2B_+_103251153.23-P1P2	RRM2B	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GACGGGTGGCGGCCCTCGAC (SEQ ID NO: 1647)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGACGGGTGGCGGCCCTCGACgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3220)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGTCGAGGGCCGCCACCCGTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4793)	1		RTEL1_-_62289757.23-P1P2	RTEL1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCTGGCTGACAGCTGGGGAC (SEQ ID NO: 1648)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCTGGCTGACAGCTGGGGACgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3221)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGTCCCCAGCTGTCAGCCAGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4794)	1		RTEL1_-_62289740.23-P1P2	RTEL1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCCAGCTCAGAGTTTTCGC (SEQ ID NO: 1649)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCCAGCTCAGAGTTTTCGCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3222)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGCGAAAACTCTGAGCTGGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4795)	1		RTEL1_+_62289702.23-P1P2	RTEL1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na

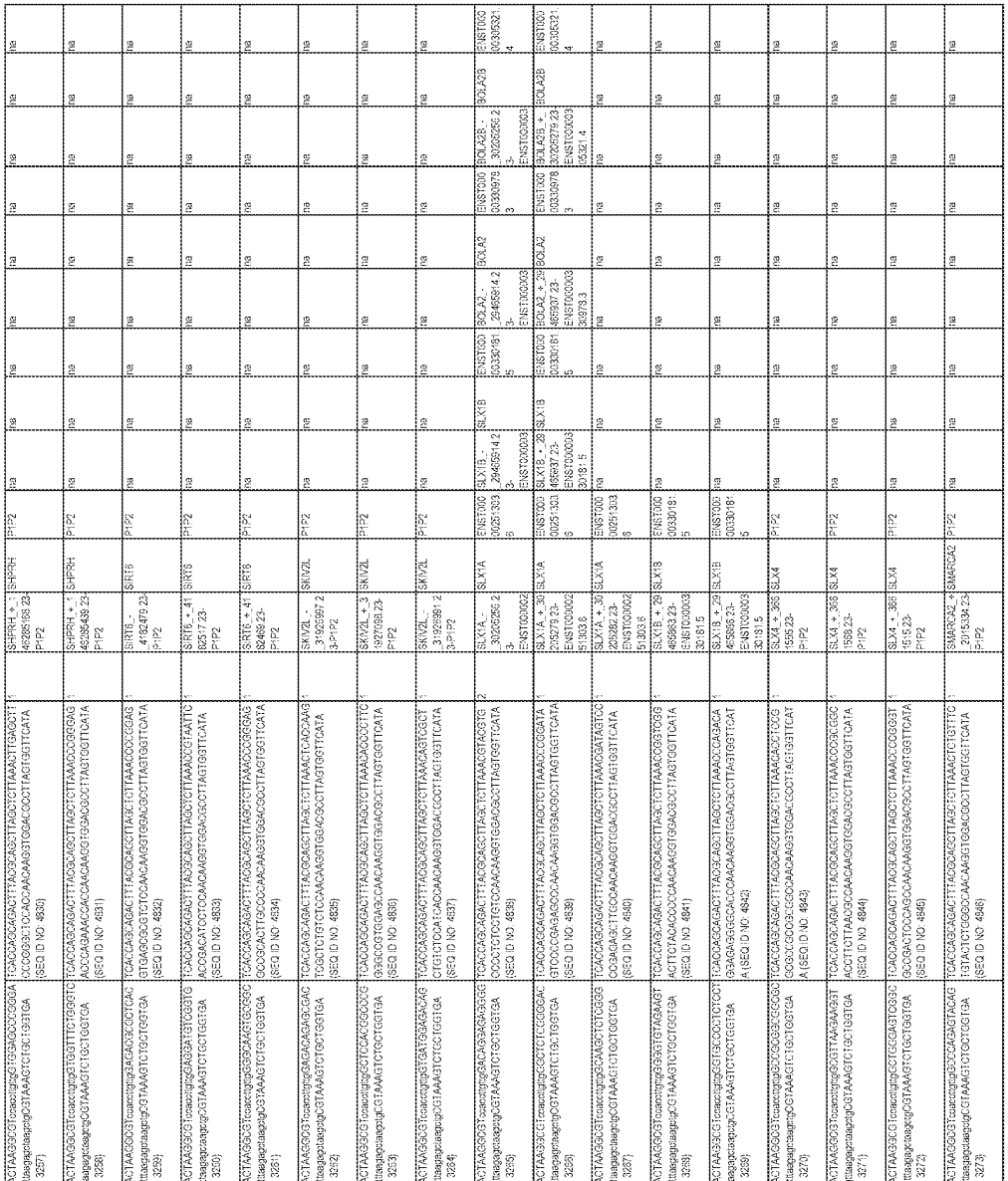
【表４１－７１】

GAACGGCCGCATGGTAACTC (SEQ ID NO: 1650)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAACGGCCGCATGGTAACTCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3223)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGAGTTACCATGCGGCCGTTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4796)	2	RUVBL1_+_127842630.23-P1P2	RUVBL1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGCATGGTAACTCAGGCGC (SEQ ID NO: 1651)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGCATGGTAACTCAGGCGCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3224)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGCGCCTGAGTTACCATGCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4797)	2	RUVBL1_+_127842624.23-P1P2	RUVBL1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGCCAGGAGAACGCGCGAG (SEQ ID NO: 1652)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGCCAGGAGAACGCGCGAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3225)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCGCGCGTTCTCCTGGCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4798)	2	RUVBL1_+_127842425.23-P1P2	RUVBL1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCATGCACCCACACTTACAA (SEQ ID NO: 1653)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCATGCACCCACACTTACAAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3226)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTTGTAAGTGTGGGTGCATGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4799)	2	RUVBL2_+_49497175.23-P1P2	RUVBL2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTGCGCTTTACGGAAACGAG (SEQ ID NO: 1654)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTGCGCTTTACGGAAACGAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3227)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTCGTTTCCGTAAAGCGCACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4800)	2	RUVBL2_-_49496777.23-P1P2	RUVBL2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTGGCAGTTGGTGAGCATCA (SEQ ID NO: 1655)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTGGCAGTTGGTGAGCATCAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3228)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTGATGCTCACCAACTGCCACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4801)	2	RUVBL2_-_49497171.23-P1P2	RUVBL2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGGTTGGCTTGAGCGGGAC (SEQ ID NO: 1656)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGGTTGGCTTGAGCGGGACgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3229)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGTCCCGCTCAAGCCAACCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4802)	2	SAE1_-_47634161.23-P1P2	SAE1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGAGGCGGCACAGTATGAC (SEQ ID NO: 1657)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGAGGCGGCACAGTATGACgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3230)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGTCATACTGTGCCGCCTCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4803)	2	SAE1_-_47634249.23-P1P2	SAE1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTTGAGCGGGACCGGAGCTG (SEQ ID NO: 1658)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTTGAGCGGGACCGGAGCTGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3231)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCAGCTCCGGTCCCGCTCAACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4804)	2	SAE1_-_47634169.23-P1P2	SAE1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAAGGGGAATTGGTAAACCA (SEQ ID NO: 1659)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAAGGGGAATTGGTAAACCAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3232)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTGGTTTACCAATTCCCCTTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4805)	1	SCMH1_+_41626493.23-ENST00000326197.7	SCMH1	ENST00000326197.7	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCTGCTGACATCCTGGATCT (SEQ ID NO: 1660)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCTGCTGACATCCTGGATCTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3233)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACAGATCCAGGATGTCAGCAGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4806)	1	SCMH1_+_41626545.23-ENST00000326197.7	SCMH1	ENST00000326197.7	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTGAAGTACATGGGATAATT (SEQ ID NO: 1661)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTGAAGTACATGGGATAATTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3234)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACAATTATCCCATGTACTTCACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4807)	1	SCMH1_-_41626405.23-ENST000003	SCMH1	ENST00000326197.7	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGTCTGCATCCCAATATCA (SEQ ID NO: 1662)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAGTCTGCATCCCAATATCAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3235)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTGATATTGGGATGCAGACTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4808)	1	SCMH1_+_41627034.23-ENST00000402904.2	SCMH1	ENST00000402904.2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCTCCAGTCTATCACTGCAG (SEQ ID NO: 1663)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCTCCAGTCTATCACTGCAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3236)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTGCAGTGATAGACTGGAGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4809)	1	SCMH1_-_41627112.23-ENST000004	SCMH1	ENST00000402904.2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCATCCCAATATCAAGGTA (SEQ ID NO: 1664)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCATCCCAATATCAAGGTAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3237)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTACCTTGATATTGGGATGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4810)	1	SCMH1_+_41627029.23-ENST00000402904.2	SCMH1	ENST00000402904.2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCAGCCGCCTCCGAAGATGG (SEQ ID NO: 1665)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCAGCCGCCTCCGAAGATGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3238)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCATCTTCGGAGGCGGCTGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4811)	1	SETD2_+_47205374.23-P1P2	SETD2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAGGCCGCAGGTCCGACCG (SEQ ID NO: 1666)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGAGGCCGCAGGTCCGACCGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3239)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGGTCGGACCTGCGGCCTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4812)	1	SETD2_-_47205505.23-P1P2	SETD2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na

【表４１－７２】

GGCAGCTGCTTCATCGGGAG (SEQ ID NO: 1667)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCAGCTGCTTCATCGGGAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3240)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTCCCGATGAAGCAGCTGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4813)	1		SETD2_-_47205422.23-P1P2	SETD2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GACATCCAGCTGCTCAGTCG (SEQ ID NO: 1668)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGACATCCAGCTGCTCAGTCGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3241)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGACTGAGCAGCTGGATGTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4814)	1		SETMAR_+_4345121.23-P1P2	SETMAR	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GACGACACGGCCTTGTGGGA (SEQ ID NO: 1669)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGACGACACGGCCTTGTGGGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3242)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCCCACAAGGCCGTGTCGTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4815)	1		SETMAR_-_4345096.23-P1P2	SETMAR	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCTTGAGGAGACCACGTGG (SEQ ID NO: 1670)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCTTGAGGAGACCACGTGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3243)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCACGTGGTCTCCTCAAGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4816)	1		SETMAR_+_4345252.23-P1P2	SETMAR	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGAGCGGGGCCCGGTATGG (SEQ ID NO: 1671)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAGAGCGGGGCCCGGTATGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3244)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCATACCGGGCCCCGCTCTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4817)	1		SETX_+_135230334.23-P1P2	SETX	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCTAGAGCGGGGCCCGGTA (SEQ ID NO: 1672)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCCTAGAGCGGGGCCCGGTAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3245)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTACCGGGCCCCGCTCTAGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4818)	1		SETX_+_135230337.23-P1P2	SETX	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCCGACGCCAGCCAGAGAG (SEQ ID NO: 1673)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCCGACGCCAGCCAGAGAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3246)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTCTCTGGCTGGCGTCGGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4819)	1		SETX_+_135230302.23-P1P2	SETX	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGGCGGTAGTTCCAGGCGA (SEQ ID NO: 1674)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGGCGGTAGTTCCAGGCGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3247)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCGCCTGGAACTACCGCCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4820)	2		SGOL1_+_20227668.23-P1P2	SGOL1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGGTAGTTCCAGGCGACGG (SEQ ID NO: 1675)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGGTAGTTCCAGGCGACGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3248)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCGTCGCCTGGAACTACCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4821)	2		SGOL1_+_20227665.23-P1P2	SGOL1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCGACGGCGGACGGTGGTA (SEQ ID NO: 1676)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCGACGGCGGACGGTGGTAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3249)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTACCACCGTCCGCCGTCGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4822)	2		SGOL1_+_20227653.23-P1P2	SGOL1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCGGATCCCGGAGGACAGA (SEQ ID NO: 1677)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCCGGATCCCGGAGGACAGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3250)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCTGTCCTCCGGGATCCGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4823)	1		SGOL2_+_201391089.23-P1P2	SGOL2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCTGATGGGGCAACCGCCAA (SEQ ID NO: 1678)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCTGATGGGGCAACCGCCAAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3251)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTTGGCGGTTGCCCCATCAGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4824)	1		SGOL2_-_201390890.23-P1P2	SGOL2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGGCAACCGCCAACGGCTG (SEQ ID NO: 1679)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGGCAACCGCCAACGGCTGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3252)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCAGCCGTTGGCGGTTGCCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4825)	1		SGOL2_-_201390896.23-P1P2	SGOL2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGACTCAGGCCTCCGTGTGG (SEQ ID NO: 1680)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGACTCAGGCCTCCGTGTGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3253)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCACACGGAGGCCTGAGTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4826)	2		SHFM1_+_96338938.23-P1P2	SHFM1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCGTCGGAGGCGGTAGTGA (SEQ ID NO: 1681)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCGTCGGAGGCGGTAGTGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3254)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCACTACCGCCTCCGACGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4827)	2		SHFM1_+_96339150.23-P1P2	SHFM1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTCGGAGGCGGTAGTGACGG (SEQ ID NO: 1682)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTCGGAGGCGGTAGTGACGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3255)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCGTCACTACCGCCTCCGACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4828)	2		SHFM1_+_96339147.23-P1P2	SHFM1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCCCGGCAGCTAGGCGCTG (SEQ ID NO: 1683)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCCCGGCAGCTAGGCGCTGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3256)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCAGCGCCTAGCTGCCGGGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4829)	1		SHPRH_+_146285458.23-P1P2	SHPRH	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na

【表４１－７３】



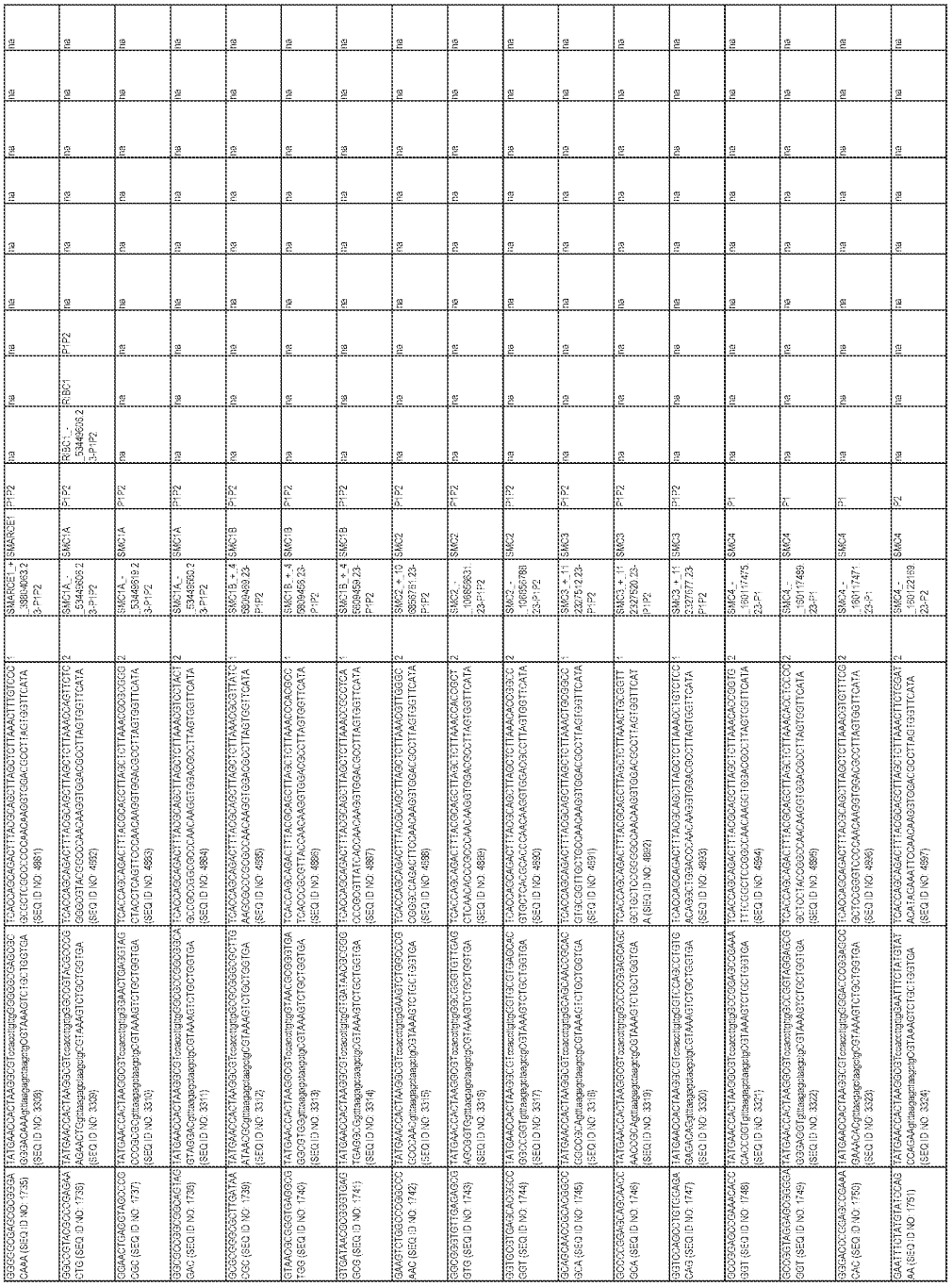
【表４１－７４】

GTACTCTGGGTGACTCAGAG (SEQ ID NO: 1701)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTACTCTGGGTGACTCAGAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3274)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTCTGAGTCACCCAGAGTACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4847)	1	SMARCA2_-_2015368.23-P1P2	SMARCA2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTTGCTCGCGAGGAGTGTGC (SEQ ID NO: 1702)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTTGCTCGCGAGGAGTGTGCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3275)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGCACACTCCTCGCGAGCAACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4848)	1	SMARCA2_+_2015381.23-P1P2	SMARCA2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCCGCCGCCGCCAAACGAG (SEQ ID NO: 1703)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCCGCCGCCGCCAAACGAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3276)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTCGTTTGGCGGCGGCGGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4849)	1	SMARCA4_+_11071724.23-P1P2	SMARCA4	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCTTCCCCTCGTTTGGCGG (SEQ ID NO: 1704)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCTTCCCCTCGTTTGGCGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3277)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCGCCAAACGAGGGGAAGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4850)	1	SMARCA4_-_11071741.23-P1P2	SMARCA4	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGAGGCGCCGGGAAGTCGA (SEQ ID NO: 1705)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGggaggcgccgggAAGTCGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3278)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCGACTTCCCGGCGCCTCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4851)	1	SMARCA4_-_11071834.23-P1P2	SMARCA4	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCCGTGAGGTAAGCGCCGG (SEQ ID NO: 1706)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCCGTGAGGTAAGCGCCGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3279)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGGCGCTTACCTCACGGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4852)	1	SMARCA5_-_144434861.23-P1P2	SMARCA5	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGTGGAACCTAGAGCCCCG (SEQ ID NO: 1707)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGTGGAACCTAGAGCCCCGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3280)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGGGGCTCTAGGTTCCACCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4853)	1	SMARCA5_-_144434878.23-P1P2	SMARCA5	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTGGAAGGCGCGCTCTCGGG (SEQ ID NO: 1708)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTGGAAGGCGCGCTCTCGGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3281)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCCGAGAGCGCGCCTTCCACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4854)	1	SMARCA5_+_144435110.23-P1P2	SMARCA5	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGAGGTGGAGTGCATGCTA (SEQ ID NO: 1709)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAGAGGTGGAGTGCATGCTAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3282)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTAGCATGCACTCCACCTCTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4855)	1	SMARCAD1_+_95128938.23-P1P2	SMARCAD1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GATCCGCCCGGAAGTTGACG (SEQ ID NO: 1710)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGATCCGCCCGGAAGTTGACGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3283)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGTCAACTTCCGGGCGGATCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4856)	1	SMARCAD1_+_95129013.23-P1P2	SMARCAD1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCAGCTGAGAGGAAGCTGAT (SEQ ID NO: 1711)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCAGCTGAGAGGAAGCTGATgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3284)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACATCAGCTTCCTCTCAGCTGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4857)	1	SMARCAD1_+_95128983.23-P1P2	SMARCAD1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGGCCTGGCCGCTACAATA (SEQ ID NO: 1712)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAGGCCTGGCCGCTACAATAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3285)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTATTGTAGCGGCCAGGCCTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4858)	1	SMARCAL1_-_217277235.23-P1P2	SMARCAL1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GATCCAAGTGGAGATCGTAG (SEQ ID NO: 1713)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGATCCAAGTGGAGATCGTAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3286)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTACGATCTCCACTTGGATCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4859)	1	SMARCAL1_-_217277482.23-P1P2	SMARCAL1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTGTAGCGGCCAGGCCTGAA (SEQ ID NO: 1714)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTGTAGCGGCCAGGCCTGAAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3287)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTTCAGGCCTGGCCGCTACACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4860)	1	SMARCAL1_+_217277208.23-P1P2	SMARCAL1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCCGCCGCAGACGACGACC (SEQ ID NO: 1715)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCCGCCGCAGACGACGACCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3288)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGGTCGTCGTCTGCGGCGGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4861)	1	SMARCB1_+_24129177.23-P1	SMARCB1	P1	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCCTGGTCGTCGTCTGCGG (SEQ ID NO: 1716)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCCTGGTCGTCGTCTGCGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3289)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCGCAGACGACGACCAGGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4862)	1	SMARCB1_-_24129197.23-P1	SMARCB1	P1	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCGGCCTGGTCGTCGTCTG (SEQ ID NO: 1717)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCGGCCTGGTCGTCGTCTGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3290)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCAGACGACGACCAGGCCGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4863)	1	SMARCB1_-_24129194.23-P1	SMARCB1	P1	na	na	na	na	na	na	na	na	na

【表４１－７５】

GAGAACCTCGGAACATACGG (SEQ ID NO: 1718)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAGAACCTCGGAACATACGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3291)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCGTATGTTCCGAGGTTCTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4864)	1	SMARCB1_+_24133953.23-P2	SMARCB1	P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCTAGTCGCCTCCAGAGTGA (SEQ ID NO: 1719)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCTAGTCGCCTCCAGAGTGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3292)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCACTCTGGAGGCGACTAGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4865)	1	SMARCB1_+_24133990.23-P2	SMARCB1	P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAGATACCCCTCACTCTGG (SEQ ID NO: 1720)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGAGATACCCCTCACTCTGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3293)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCAGAGTGAGGGGTATCTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4866)	1	SMARCB1_-_24134004.23-P2	SMARCB1	P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GACGCCACGAGGGACAACAA (SEQ ID NO: 1721)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGACGCCACGAGGGACAACAAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3294)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTTGTTGTCCCTCGTGGCGTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4867)	1	SMARCC1_+_47822975.23-P1P2	SMARCC1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCCAGGCTGTGGGGACGAC (SEQ ID NO: 1722)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGgccaggctgtggggacgacgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3295)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGTCGTCCCCACAGCCTGGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4868)	1	SMARCC1_+_47823295.23-P1P2	SMARCC1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGTGCGCGCGGGAACGACC (SEQ ID NO: 1723)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGggtgcgcgcgggaacgaccgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3296)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGGTCGTTCCCGCGCGCACCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4869)	1	SMARCC1_+_47823340.23-P1P2	SMARCC1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GACGTTGTCGAACTGGGTCA (SEQ ID NO: 1724)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGACGTTGTCGAACTGGGTCAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3297)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTGACCCAGTTCGACAACGTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4870)	1	SMARCC2_-_56583186.23-P1P2	SMARCC2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCCGAGCCGGAGAAGATGG (SEQ ID NO: 1725)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGcccgagccggagaagatgggtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3298)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCATCTTCTCCGGCTCGGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4871)	1	SMARCC2_+_56583238.23-P1P2	SMARCC2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGGCGGGACAAAGGGACCG (SEQ ID NO: 1726)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGggggcgggACAAAGGGACCGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3299)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGGTCCCTTTGTCCCGCCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4872)	1	SMARCC2_+_56583078.23-P1P2	SMARCC2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCTCAGGGCAGCGAGACTAT (SEQ ID NO: 1727)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCTCAGGGCAGCGAGACTATgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3300)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACATAGTCTCGCTGCCCTGAGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4873)	1	SMARCD1_+_50479015.23-P1P2	SMARCD1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGATAGAGCGGGGCGACTAG (SEQ ID NO: 1728)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGATAGAGCGGGGCGACTAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3301)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTAGTCGCCCCGCTCTATCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4874)	1	SMARCD1_+_50478994.23-P1P2	SMARCD1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCCGGCCGGCCGGCACGGG (SEQ ID NO: 1729)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGgccggccggccggcACGGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3302)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCCGTGCCGGCCGGCCGGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4875)	1	SMARCD1_+_50479037.23-P1P2	SMARCD1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGACGGGACGGAGCGATGTC (SEQ ID NO: 1730)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGACGGGACGGAGCGATGTCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3303)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGACATCGCTCCGTCCCGTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4876)	1	SMARCD2_+_61920026.23-P1P2	SMARCD2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAGCCCGGAGTCCGGATCG (SEQ ID NO: 1731)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGAGCCCGGAGTCCGGATCGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3304)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGATCCGGACTCCGGGCTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4877)	1	SMARCD2_+_61920056.23-P1P2	SMARCD2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCACGGAGTGGACTCGACG (SEQ ID NO: 1732)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCACGGAGTGGACTCGACGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3305)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGTCGAGTCCACTCCGTGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4878)	1	SMARCD2_+_61920077.23-P1P2	SMARCD2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAAGCTCCGGACGCGAGGGG (SEQ ID NO: 1733)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAAGCTCCGGACGCGAGGGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3306)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCCCTCGCGTCCGGAGCTTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4879)	1	SMARCE1_+_38804083.23-P1P2	SMARCE1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCTTGGAAACACTCACCCGC (SEQ ID NO: 1734)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCTTGGAAACACTCACCCGCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3307)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGCGGGTGAGTGTTTCCAAGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4880)	1	SMARCE1_-_38804030.23-P1P2	SMARCE1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na

【表４１－７６】



【表４１－７７】

GATGGTCCAAGTCAATTCCA (SEQ ID NO: 1752)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGATGGTCCAAGTCAATTCCAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3325)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTGGAATTGACTTGGACCATCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4898)	2	SMC4_+_160122249.23-P2	SMC4	P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCTTCTGTCTATCACATAAG (SEQ ID NO: 1753)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCTTCTGTCTATCACATAAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3326)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTTATGTGATAGACAGAAGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4899)	2	SMC4_-_160122206.23-P2	SMC4	P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGGCGGCACCAAGTATCCG (SEQ ID NO: 1754)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGcggcggcACCAAGTATCCGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3327)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGGATACTTGGTGCCGCCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4900)	1	SMG1_+_18937294.23-P1P2	SMG1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCCAGTCATTCCAGCTCCG (SEQ ID NO: 1755)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCCAGTCATTCCAGCTCCGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3328)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGGAGCTGGAATGACTGGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4901)	1	SMG1_-_18937299.23-P1P2	SMG1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTTCCAGCTCCGCGGATACT (SEQ ID NO. 1756)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTTCCAGCTCCGCGGATACTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3329)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACAGTATCCGCGGAGCTGGAACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4902)	1	SMG1_-_18937307.23-P1P2	SMG1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAAGGAACCGGAAACGGGAT (SEQ ID NO: 1757)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAAGGAACCGGAAACGGGATgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3330)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACATCCCGTTTCCGGTTCCTTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4903)	1	SMUG1_+_54582746.23-P1P2	SMUG1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGACCAGGTGAGGAAGTAG (SEQ ID NO: 1758)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGACCAGGTGAGGAAGTAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3331)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTACTTCCTCACCTGGTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4904)	1	SMUG1_+_54582719.23-P1P2	SMUG1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTGGGAATCCGGGACTGTGG (SEQ ID NO: 1759)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTGGGAATCCGGGACTGTGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3332)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCACAGTCCCGGATTCCCACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4905)	1	SMUG1_+_54582695.23-P1P2	SMUG1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAAGATGGCGCTCACCAGGT (SEQ ID NO: 1760)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAAGATGGCGCTCACCAGGTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3333)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACACCTGGTGAGCGCCATCTTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4906)	2	SNW1_+_78227451.23-P1	SNW1	P1	C14orf178_+_78227451.23-P1P2	C14orf178	P1P2	na	na	na	na	na	na
GTCGCTCGCGCTGGAAGAAG (SEQ ID NO: 1761)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTCGCTCGCGCTGGAAGAAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3334)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTTCTTCCAGCGCGAGCGACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4907)	2	SNW1_+_78227476.23-P1	SNW1	P1	C14orf178_+_78227476.23-P1P2	C14orf178	P1P2	na	na	na	na	na	na
GGAGCGGGTGAACTAAACCC (SEQ ID NO: 1762)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGAGCGGGTGAACTAAACCCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3335)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGGGTTTAGTTCACCCGCTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4908)	2	SNW1_-_78227263.23-P1	SNW1	P1	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCCCGTACGGATACCGGAA (SEQ ID NO: 1763)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCCCCGTACGGATACCGGAAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3336)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTTCCGGTATCCGTACGGGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4909)	2	SNW1_+_78221331.23-P2	SNW1	P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCGGAAAGGCTGGATACCT (SEQ ID NO: 1764)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCCGGAAAGGCTGGATACCTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3337)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACAGGTATCCAGCCTTTCCGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4910)	2	SNW1_+_78221318.23-P2	SNW1	P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAAGAGAACCTCCCCGTA (SEQ ID NO: 1765)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGAAGAGAACCTCCCCCGTAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3338)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTACGGGGGAGGTTCTCTTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4911)	2	SNW1_+_78221343.23-P2	SNW1	P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAAGGGCGCAGCCTAGGACA (SEQ ID NO: 1766)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAAGGGCGCAGCCTAGGACAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3339)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTGTCCTAGGCTGCGCCCTTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4912)	1	SPO11_-_55904890.23-P1P2	SPO11	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GACGAGGCCTCGGGCCCCAT (SEQ ID NO: 1767)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGACGAGGCCTCGGGCCCCATgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3340)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACATGGGGCCCGAGGCCTCGTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4913)	1	SPO11_+_55904935.23-P1P2	SPO11	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCACGCAGCCACGCCCCAA (SEQ ID NO: 1768)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCACGCAGCCACGCCCCAAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3341)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTTGGGGCGTGGCTGCGTGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4914)	1	SPO11_-_55904873.23-P1P2	SPO11	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na

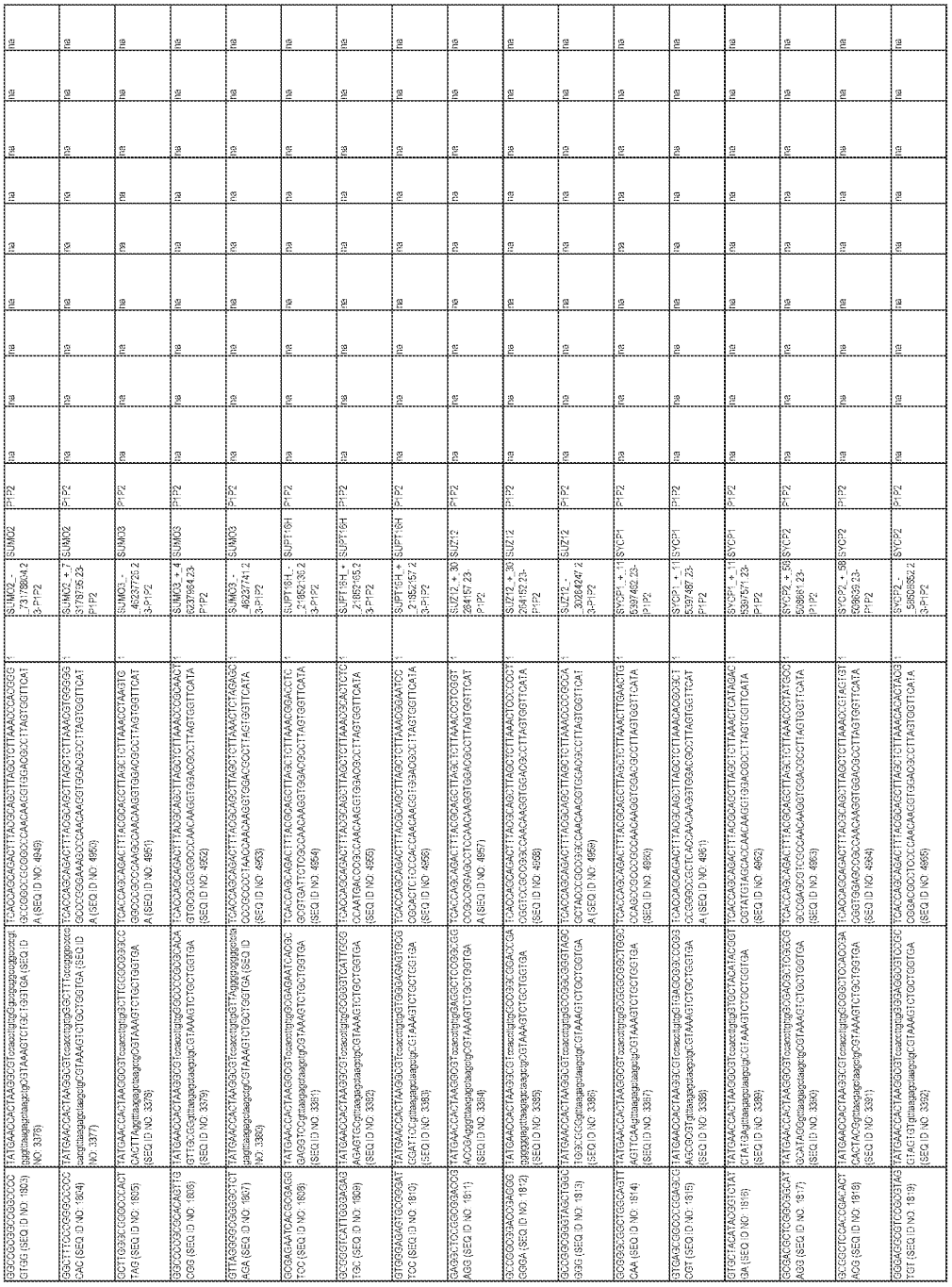
【表４１－７８】

GACCCCAAGCCGCCTAGCCG (SEQ ID NO: 1769)	TATGAACCACTAAGGCGTccacettgttgGACCCCAAGCCGCCTAGCCGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3342)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGGCTAGGCGGCTTGGGGTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4915)	1	SPRTN_+_231474047.23-P1P2	SPRTN	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GATCTCCTAGGAGCTAGTCC (SEQ ID NO: 1770)	TATGAACCACTAAGGCGTccacettgttgGATCTCCTAGGAGCTAGTCCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3343)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGGACTAGCTCCTAGGAGATCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4916)	1	SPRTN_-_231474045.23-P1P2	SPRTN	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAGATGCCGGCTCTCGAGA (SEQ ID NO: 1771)	TATGAACCACTAAGGCGTccacettgttgGGAGATGCCGGCTCTCGAGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3344)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCTCGAGAGCCGGCATCTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4917)	1	SPRTN_+_231474007.23-P1P2	SPRTN	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGCATTTCCGGGCCTCCTG (SEQ ID NO: 1772)	TATGAACCACTAAGGCGTccacettgttgGAGCATTTCCGGGCCTCCTGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3345)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCAGGAGGCCCGGAAATGCTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4918)	1	SRCAP_-_30710672.23-P1P2	SRCAP	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGATTCCGAGCGAGTGGTGG (SEQ ID NO: 1773)	TATGAACCACTAAGGCGTccacettgttgGGATTCCGAGCGAgtggtgggtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3346)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCACCACTCGCTCGGAATCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4919)	1	SRCAP_-_30709514.23-P1P2	SRCAP	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTCAGTCCGTCGGGAGGGCT (SEQ ID NO: 1774)	TATGAACCACTAAGGCGTccacettgttgGTCAGTCCGTCGGGAGGGCTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3347)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACAGCCCTCCCGACGGACTGACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4920)	1	SRCAP_-_30710513.23-P1P2	SRCAP	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGGCAGAGCGAGCCCGCAG (SEQ ID NO: 1775)	TATGAACCACTAAGGCGTccacettgttgGCGGCAGAGCGAGCCCGCAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3348)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTGCGGGCTCGCTCTGCCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4921)	2	SRSF1_-_56084574.23-P1P2	SRSF1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCTCGGCGCACGGATATGG (SEQ ID NO: 1776)	TATGAACCACTAAGGCGTccacettgttgGGCTCGGCGCACGGATATGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3349)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCATATCCGTGCGCCGAGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4922)	2	SRSF1_-_56084638.23-P1P2	SRSF1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGAGACGTGGTGCCGCTGC (SEQ ID NO: 1777)	TATGAACCACTAAGGCGTccacettgttgGGGAGACGTGGTGCCGCTGCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3350)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGCAGCGGCACCACGTCTCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4923)	2	SRSF1_+_56084565.23-P1P2	SRSF1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGGGTGAACGGCAAACTGG (SEQ ID NO: 1778)	TATGAACCACTAAGGCGTccacettgttgGCGGGTGAACGGCAAACTGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3351)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCAGTTTGCCGTTCACCCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4924)	1	SS18_-_23670593.23-P1P2	SS18	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGACTTGCCGATAGTGGTGA (SEQ ID NO: 1779)	TATGAACCACTAAGGCGTccacettgttgGGACTTGCCGATAGTGGTGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3352)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCACCACTATCGGCAAGTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4925)	1	SS18_+_23670540.23-P1P2	SS18	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCTCGGGACTTGCCGATAG (SEQ ID NO: 1780)	TATGAACCACTAAGGCGTccacettgttgGGCTCGGGACTTGCCGATAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3353)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTATCGGCAAGTCCCGAGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4926)	1	SS18_+_23670546.23-P1P2	SS18	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCTGCTCGGGTTAGATCGTC (SEQ ID NO: 1781)	TATGAACCACTAAGGCGTccacettgttgGCTGCTCGGGTTAGATCGTCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3354)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGACGATCTAACCCGAGCAGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4927)	2	SSBP1_-_141438210.23-P1P2	SSBP1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGACACCCTTTACCGAAGA (SEQ ID NO: 1782)	TATGAACCACTAAGGCGTccacettgttgGGGACACCCTTTACCGAAGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3355)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCTTCGGTAAAGGGTGTCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4928)	2	SSBP1_+_141438384.23-P1P2	SSBP1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGGTTAGATCGTCAGGTGA (SEQ ID NO: 1783)	TATGAACCACTAAGGCGTccacettgttgGGGGTTAGATCGTCAGGTGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3356)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCACCTGACGATCTAACCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4929)	2	SSBP1_-_141438216.23-P1P2	SSBP1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCACGCGGGAAAAGCTTCCC (SEQ ID NO: 1784)	TATGAACCACTAAGGCGTccacettgttgGCACGCGGGAAAAGCTTCCCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3357)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGGGAAGCTTTTCCCGCGTGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4930)	2	SSRP1_+_57103296.23-P1P2	SSRP1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCTCTCTGTGGCCTGTGTA (SEQ ID NO: 1785)	TATGAACCACTAAGGCGTccacettgttgGCCTCTCTGTGGCCTGTGTAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3358)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTACACAGGCCACAGAGAGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4931)	2	SSRP1_+_57103345.23-P1P2	SSRP1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na

【表４１－７９】

GGCCTGTGTACGGCTTCCGG (SEQ ID NO: 1786)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCCTGTGTACGGCTTCCGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3359)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCGGAAGCCGTACACAGGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4932)	2	SSRP1_+_57103335.23-P1P2	SSRP1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GATCCTAACCCGCCATCTGG (SEQ ID NO: 1787)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGATCCTAACCCGCCATCTGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3360)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCAGATGGCGGGTTAGGATCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4933)	1	STAG1_-_136471201.23-P1P2	STAG1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCACCGCGGCCAGCAGAGGG (SEQ ID NO: 1788)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCACCGCGGCCAGCAGAGGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3361)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCCTCTGCTGGCCGCGGTGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4934)	1	STAG1_+_136471246.23-P1P2	STAG1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTGCCACCAGATGGCGGGTT (SEQ ID NO: 1789)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTGCCACCAGATGGCGGGTTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3362)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACAACCCGCCATCTGGTGGCACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4935)	1	STAG1_+_136471182.23-P1P2	STAG1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAACTGCTGGGGAAGGCGAT (SEQ ID NO: 1790)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAACTGCTGGGGAAGGCGATgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3363)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACATCGCCTTCCCCAGCAGTTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4936)	1	STAG2_-_123095669.23-P1	STAG2	P1	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGTCGGGCCTCGGAAGGGA (SEQ ID NO: 1791)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAGTCGGGCCTCGGAAGGGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3364)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCCCTTCCGAGGCCCGACTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4937)	1	STAG2_+_123095681.23-P1	STAG2	P1	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGCGCTGGAGATGATGGGG (SEQ ID NO: 1792)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGCGCTGGAGATGATGGGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3365)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCCCATCATCTCCAGCGCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4938)	1	STAG2_+_123095617.23-P1	STAG2	P1	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCACCCTCGAATTCTACTCA (SEQ ID NO: 1793)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCACCCTCGAATTCTACTCAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3366)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTGAGTAGAATTCGAGGGTGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4939)	1	STAG2_+_123094566.23-P2	STAG2	P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGTCCCTGAGTAGAATTCGA (SEQ ID NO: 1794)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGTCCCTGAGTAGAATTCGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3367)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCGAATTCTACTCAGGGACCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4940)	1	STAG2_-_123094585.23-P2	STAG2	P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTCAGGGACGGAAGCTCCCG (SEQ ID NO: 1795)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTCAGGGACGGAAGCTCCCGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3368)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGGGAGCTTCCGTCCCTGACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4941)	1	STAG2_+_123094550.23-P2	STAG2	P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCCGCCGCTGCCCTTCCGG (SEQ ID NO: 1796)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCCCGCCGCTGCCCTTCCGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3369)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCGGAAGGGCAGCGGCGGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4942)	1	STAG3_+_99775559.23-P1P2	STAG3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAATCTTTCGCCCCCGGAA (SEQ ID NO: 1797)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGAATCTTTCGCCCCCGGAAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3370)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTTCCGGGGGCGAAAGATTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4943)	1	STAG3_-_99775570.23-P1P2	STAG3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCCCCCGGAAGGGCAGCGG (SEQ ID NO: 1798)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCCCCCGGAAGGGCAGCGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3371)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCGCTGCCCTTCCGGGGGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4944)	1	STAG3_-_99775579.23-P1P2	STAG3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGACCCGGGAGAAAGAAGT (SEQ ID NO: 1799)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGACCCGGGAGAAAGAAGTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3372)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACACTTCTTTCTCCCGGGTCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4945)	1	SUMO1_-_203102886.23-P1P2	SUMO1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGGGCTGGGAGCCATCCAA (SEQ ID NO: 1800)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGGGCTGGGAGCCATCCAAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3373)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTTGGATGGCTCCCAGCCCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4946)	1	SUMO1_+_203103136.23-P1P2	SUMO1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAAGTGACGCGAGGCGTAG (SEQ ID NO: 1801)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGAAGTGACGCGAGGCGTAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3374)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTACGCCTCGCGTCACTTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4947)	1	SUMO1_+_203103297.23-P1P2	SUMO1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGAGGCGCCAGCCAATGGG (SEQ ID NO: 1802)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGAGGCGCCAGCCAATGGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3375)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCCATTGGCTGGCGCCTCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4948)	1	SUMO2_+_73179116.23-P1P2	SUMO2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na

【表４１－８０】



GTCGGGCGTCGGGCCC GTCG (SEQ ID NO: 1803)	TATGAACACGTAAGTCGTccacctgtgGtgcgcgtgggcgggtgt gtgttaaggtgcgtaacgtgGTAAAGTCTTgCTgcTGTGGTGA (SEQ ID NO: 3376)	TGACCAGGAGACTTTACGGACGCTTAGCTGTTAAACGCGACGGG GCCGGGCCGCGGGCCAACAACGTGAGCGCTTAGTCGTTCAT A (SEQ ID NO: 4949)	SUMO2 - 73178804.2 3-P1P2	SUMO2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTCTTTGCCGGGCCCC CAC (SEQ ID NO: 1804)	TATGAACACGTAAGTCGTccacctgtgGTCGTTTccacggtgcccc aacgttaaggtgcgtaacgtgCGTAAAGTCTTgCTGCTGTGGTGA (SEQ ID NO: 3377)	TGACCAGGAGACTTTACGGACGCTTAGCTGTTAAACGTGGGGGG GCCCGGGAAAGCCCAACAACGTGAGCGCTTAGTCGTTCAT A (SEQ ID NO: 4950)	SUMO2 + 7 3178795.23- P1P2	SUMO2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCTTGGGCCGGCCCAT TAG (SEQ ID NO: 1805)	TATGAACACGTAAGTCGTccacctgtgGTTTCCGCGGGGTCC GACTTAggttaaggtgcgtaacgtgCGTAAAGTCTTgCTGCTGTGGTGA (SEQ ID NO: 3378)	TGACCAGGAGACTTTACGGACGCTTAGCTGTTAAACCCTAAGTG GGCCGCGCCAGGACAAGCGTGAGCGCTTAGTCGTTCAT A (SEQ ID NO: 4951)	SUMO3 - 46237726.2 3-P1P2	SUMO3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTCGCCCGTCGACAGTTG CGG (SEQ ID NO: 1806)	TATGAACACGTAAGTCGTccacctgtgGCGCCCGTCGCGTCACA GTTGTGAccgtaaggtgcgtaacgtgCGTAAAGTCTTgCTGCTGTGGTGA (SEQ ID NO: 3379)	TGACCAGGAGACTTTACGGACGCTTAGCTGTTAAACGTCTAGAGG GCCGCGCCTAACCAACAAGGTGGACGCCGCTTAGTCGTTCATA (SEQ ID NO: 4952)	SUMO3_+_4 6237564.23 P1P2	SUMO3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTTAGGGGCGGGGGCTCT AGA (SEQ ID NO: 1807)	TATGAACACGTAAGTCGTccacctgtgGTTAgggcgggggcgtcta gagttaaggtgcgtaacgtgCGTAAAGTCTTgCTGCTGTGGTGA (SEQ ID NO: 3380)	TGACCAGGAGACTTTACGGACGCTTAGCTGTTAAAGTCTAGAGG GCCGCGCCTAACCAACAAGGTGGACGCCGCTTAGTCGTTCATA (SEQ ID NO: 4953)	SUMO3 - 46237741.2 3-P1P2	SUMO3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGAGAATACACGCGAGG TCC (SEQ ID NO: 1808)	TATGAACACGTAAGTCGTccacctgtgGCGAGAATACACGC GAAGGTCGgtaaggtgcgtaacgtgCGTAAAGTCTCGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3381)	TGACCAGGAGACTTTACGGACGCTTAGCTGTTAAACGGGACCTC GCGTGATTCTCGCGACAACAAGGTGGAACGCGCTTAGTCGTTCATA (SEQ ID NO: 4954)	SUPT16H - 21952185.2 3-P1P2	SUPT16H	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCGCGTCATTGGGAGAG TGC (SEQ ID NO: 1809)	TATGAACACGTAAGTCGTccacctgtgGCGCGATTCATTCCGG AAGAGTGCgtaaggtgcgtaacgtgCGTAAAGTCTTgCTGCTGTGGTGA (SEQ ID NO: 3382)	TGACCAGGAGACTTTACGGACGCTTAGCTGTTAAACGCAGTCTC CCAATGACCCGCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTCGTTCATA (SEQ ID NO: 4955)	SUPT16H + 21952155.2 3-P1P2	SUPT16H	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTGTGGGAAGATGCGCGAAT TCC (SEQ ID NO: 1810)	TATGAACACGTAAGTCGTccacctgtgGTGGGAAGATGCGC GCGATTCGgtaaggtgcgtaacgtgCGTAAAGTCTCGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3383)	TGACCAGGAGACTTTACGGACGCTTAGCTGTTAAACGGAATCC GCGCACTCTCGCCACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTCGTTCATA (SEQ ID NO: 4956)	SUPT16H + 21955157.2 3-P1P2	SUPT16H	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGGGCTCCGGCGGAACG AGG (SEQ ID NO: 1811)	TATGAACACGTAAGTCGTccacctgtgGAGGGCTCCGGCGGAACG GCGGgaggtgcgtaacgtgCGTAAAGTCTCGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3384)	TGACCAGGAGACTTTACGGACGCTTAGCTGTTAAACCCTGGGT CCGCCGGGAGCCTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTCGTTCAT A (SEQ ID NO: 4957)	SUZ12_+_30 20941157.23- P1P2	SUZ12	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCGGCGGGAGCCGAGGG GGGA (SEQ ID NO: 1812)	TATGAACACGTAAGTCGTccacctgtgGCCGGGAGCCGA GGGGgaggtgcgtaacgtgCGTAAAGTCTCGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3385)	TGACCAGGAGACTTTACGGACGCTTAGCTGTTAAACGTCCCCTT CGGTCCGCCGGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTCGTTCATA (SEQ ID NO: 4958)	SUZ12_+_30 20941152.23- P1P2	SUZ12	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCGGGCGGGGTAGCTTGGC TGGC (SEQ ID NO: 1813)	TATGAACACGTAAGTCGTccacctgtgGCCGGGACGGGGTAGC TGGCgaggtgcgtaacgtgCGTAAAGTCTCGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3386)	TGACCAGGAGACTTTACGGACGCTTAGCTGTTAAACGCCCGGCA GCCTACCCGCCCGGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTCGTTCAT A (SEQ ID NO: 4959)	SUZ12_-_30284247.2 3-P1P2	SUZ12	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGGGACGCGCTGCCAGTT CAA (SEQ ID NO: 1814)	TATGAACACGTAAGTCGTccacctgtgGCGGGACGCGCTGCC AGTTCAAgttaaggtgcgtaacgtgCGTAAAGTCTCGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3387)	TGACCAGGAGACTTTACGGACGCTTAGCTGTTAAACTTGGAACTG CCAGCCGCGCCGCGCAAACAAGGTGGACGCGCTTAGTCGTTCATA (SEQ ID NO: 4960)	SYCP1_+_111 53971492.23- P1P2	SYCP1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTCGAGCGGCCCGCGAGCG CGT (SEQ ID NO: 1815)	TATGAACACGTAAGTCGTccacctgtgGTCGAGCGGCCCGCG AGCGCGCGTgttaaggtgcgtaacgtgCGTAAAGTCTCGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3388)	TGACCAGGAGACTTTACGGACGCTTAGCTGTTAAAACGCGCGCT GCCGCGCCGCTCACCAAACAAGGTGGACGCCTTAGTCGTTCAT A (SEQ ID NO: 4961)	SYCP1_+_111 53971497.23- P1P2	SYCP1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTGTAGTCAGTATGTTCTAT CGA (SEQ ID NO: 1816)	TATGAACACGTAAGTCGTccacctgtgGTGTACTACATACGGT CGTATCGAgttaaggtgcgtaacgtgCGTAAAGTCTCGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3389)	TGACCAGGAGACTTTACGGACGCTTAGCTGTTAAACCTCATGAGC CGTATCGTAGCACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTCGTTCATA (SEQ ID NO: 4962)	SYCP1_+_111 53971571.23- P1P2	SYCP1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGCACGCTCGAGCGAGAT AGG (SEQ ID NO: 1817)	TATGAACACGTAAGTCGTccacctgtgGCGCACGCTCGAGCGA GATAGGgttaaggtgcgtaacgtgCGTAAAGTCTCGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3390)	TGACCAGGAGACTTTACGGACGCTTAGCTGTTAAACCCGTATCGCG GCCGAGCGCTCGCGGAACAAGGTGGACGCCTTAGTCGTTCATA (SEQ ID NO: 4963)	SYCP2_+_58 53986123- P1P2	SYCP2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGCGCTCGACGGAGAGT ACG (SEQ ID NO: 1818)	TATGAACACGTAAGTCGTccacctgtgGCGCGCTCGACGGAG AGTACGgttaaggtgcgtaacgtgCGTAAAGTCTCGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3391)	TGACCAGGAGACTTTACGGACGCTTAGCTGTTAAAGCACACTACG CGAGCGCGCTCGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTCGTTCATA (SEQ ID NO: 4964)	SYCP2_+_58 53986133- P1P2	SYCP2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
CGGAAGCGCGTCCGCGTAG TGT (SEQ ID NO: 1819)	TATGAACACGTAAGTCGTccacctgtgCGGAAGCGCGTCCGC GTAGTGTgttaaggtgcgtaacgtgCGTAAAGTCTCGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3392)	TGACCAGGAGACTTTACGGACGCTTAGCTGTTAAACGACGCTACG CGGAAGCGCCTCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTCGTTCATA (SEQ ID NO: 4965)	SYCP2_-_58 53983852.2 3-P1P2	SYCP2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na

【表４１－８１】

GCACAAGCGCGCTTCACCTG (SEQ ID NO: 1820)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCACAAGCGCGCTTCACCTGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3393)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCAGGTGAAGCGCGCTTGTGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4966)	1	SYCP3_-_10213321523-P1P2	SYCP3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGCGCTTGTGGAGGAGTTG (SEQ ID NO: 1821)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGCGCTTGTGGAGGAGTTGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3394)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCAACTCCTCCACAAGCGCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4967)	1	SYCP3_+_102133182.23-P1P2	SYCP3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCGGAGAAGGGGCCACCTC (SEQ ID NO: 1822)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCGGAGAAGGGGCCACCTCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3395)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGAGGTGGCCCCTTCTCCGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4968)	1	SYCP3_+_102133209.23-P1P2	SYCP3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GACCTACCCGACATGACTAA (SEQ ID NO: 1823)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGACCTACCCGACATGACTAAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3396)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTTAGTCATGTCGGGTAGGTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4969)	1	TAF15_+_34136564.23-P1P2	TAF15	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCCGCCCTCAGTACAGCTC (SEQ ID NO: 1824)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCCGCCCTCAGTACAGCTCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3397)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGAGCTGTACTGAGGGCGGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4970)	1	TAF15_-_34136499.23-P1P2	TAF15	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGCGGCCGGAGCTGTACTG (SEQ ID NO: 1825)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGCGGCCGGAGCTGTACTGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3398)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCAGTACAGCTCCGGCCGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4971)	1	TAF15_+_34136483.23-P1P2	TAF15	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GACTGCAGATCGCTGGTGAG (SEQ ID NO: 1826)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGACTGCAGATCGCTGGTGAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3399)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTCACCAGCGATCTGCAGTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4972)	1	TCEA1_-_54934949.23-P1P2	TCEA1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCTTCGTTCGTAAGGAAGG (SEQ ID NO: 1827)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCTTCGTTCGTAAGGAAGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3400)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCTTCCTTACGAACGAAGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4973)	1	TCEA1_+_54934812.23-P1P2	TCEA1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTTACGAACGAAGCCCGCGG (SEQ ID NO: 1828)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTTACGAACGAAGCCCgcggtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3401)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCGCGGGCTTCGTTCGTAACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4974)	1	TCEA1_-_54934842.23-P1P2	TCEA1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAGACCTGGGCCCGATGGC (SEQ ID NO: 1829)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGAGACCTGGGCCCGATGGCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3402)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGCCATCGGGCCCAGGTCTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4975)	1	TDG_+_104359695.23-P1P2	TDG	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCTGGCAGTACCCAGACAG (SEQ ID NO: 1830)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCTGGCAGTACCCAGACAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3403)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTGTCTGGGTACTGCCAGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4976)	1	TDG_+_104359678.23-P1P2	TDG	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTCTGGGTACTGCCAGCCAT (SEQ ID NO: 1831)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTCTGGGTACTGCCAGCCATgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3404)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACATGGCTGGCAGTACCCAGACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4977)	1	TDG_-_104359705.23-P1P2	TDG	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGGGATCCGAGGCAAGCGT (SEQ ID NO: 1832)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGGGATCCGAGGCAAGCGTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3405)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACACGCTTGCCTCGGATCCCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4978)	1	TDP1_-_90422298.23-P1P2	TDP1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCCGAAGGGGCGGGATCCG (SEQ ID NO: 1833)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCCGAAGGGGCGGGATCCGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3406)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGGATCCCGCCCCTTCGGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4979)	1	TDP1_-_90422288.23-P1P2	TDP1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCCGCCCAACACGTACCTG (SEQ ID NO: 1834)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCCGCCCAACACGTACCTGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3407)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCAGGTACGTGTTGGGCGGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4980)	1	TDP1_+_90422308.23-P1P2	TDP1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCTCCACCGACCTAGGTAA (SEQ ID NO: 1835)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCTCCACCGACCTAGGTAAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3408)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTTACCTAGGTCGGTGGAGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4981)	1	TDP2_-_24666895.23-P1P2	TDP2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGCGGCAGGAAGATGGAGT (SEQ ID NO: 1836)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGCGGCAGGAAGATGGAGTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3409)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACACTCCATCTTCCTGCCGCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4982)	1	TDP2_+_24667080.23-P1P2	TDP2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na

【表４１－８２】

GTAAAGGGGCGGTGCAGAGG (SEQ ID NO: 1837)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTAAAGGGGCGGTGCAGAGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3410)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCTCTGCACCGCCCCTTTACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4983)	1	TDP2_+_24667097.23-P1P2	TDP2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCCCCGAGCACGAGTTCCT (SEQ ID NO: 1838)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCCCCGAGCACGAGTTCCTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3411)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACAGGAACTCGTGCTCGGGGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4984)	1	TELO2_+_1543463.23-P1P2	TELO2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCCTCTCAGCGCGAATCTG (SEQ ID NO: 1839)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCCTCTCAGCGCGAATCTGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3412)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCAGATTCGCGCTGAGAGGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4985)	1	TELO2_+_1543388.23-P1P2	TELO2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGTCCGGGCGAGGCTCCCGC (SEQ ID NO: 1840)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGTCCGGGCGAGGCTCCCGCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3413)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGCGGGAGCCTCGCCCGGACCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4986)	1	TELO2_+_1543442.23-P1P2	TELO2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGCGAGCCATTTAACATGG (SEQ ID NO: 1841)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAGCGAGCCATTTAACATGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3414)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCATGTTAAATGGCTCGCTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4987)	1	TERF1_-_73921127.23-P1P2	TERF1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGTTGCTCGGCGCCTGAAG (SEQ ID NO: 1842)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGTTGCTCGGCGCCTGAAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3415)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTTCAGGCGCCGAGCAACGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4988)	1	TERF1_-_73921096.23-P1P2	TERF1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCGGAGGATGTTTCCTCAG (SEQ ID NO: 1843)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCGGAGGATGTTTCCTCAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3416)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTGAGGAAACATCCTCCGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4989)	1	TERF1_-_73921145.23-P1P2	TERF1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGTAGCGACGGCAGCGGGC (SEQ ID NO: 1844)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAGTAGCGACGGCAGCGGGCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3417)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGCCCGCTGCCGTCGCTACTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4990)	1	TERF2_+_69419708.23-P1P2	TERF2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GATGGCCGCGGGAGCCGGGA (SEQ ID NO: 1845)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGATGGCCGCGGGAGCCGGGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3418)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCCCGGCTCCCGCGGCCATCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4991)	1	TERF2_+_69419852.23-P1P2	TERF2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAGGAGGCGGGAGTAGCGA (SEQ ID NO: 1846)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGAGGAGGCGGGAGTAGCGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3419)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCGCTACTCCCGCCTCCTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4992)	1	TERF2_+_69419719.23-P1P2	TERF2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAACTGAAGAGCGGCGGCGT (SEQ ID NO: 1847)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAACTGAAGAGCGGCGGCGTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3420)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACACGCCGCCGCTCTTCAGTTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4993)	1	THOC1_-_268012.23-P1P2	THOC1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGGGCAAACTGAAGAGCGG (SEQ ID NO: 1848)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGGGCAAACTGAAGAGCGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3421)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCGCTCTTCAGTTTGCCCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4994)	1	THOC1_-_268006.23-P1P2	THOC1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGCGTCGGAGACATCTTCT (SEQ ID NO: 1849)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGCGTCGGAGACATCTTCTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3422)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACAGAAGATGTCTCCGACGCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4995)	1	THOC1_-_268026.23-P1P2	THOC1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCTGCACTCTCACCTGTAGT (SEQ ID NO: 1850)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCTGCACTCTCACCTGTAGTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3423)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACACTACAGGTGAGAGTGCAGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4996)	1	THOC2_+_122866726.23-P1P2	THOC2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAGTTTCGAACTCGGGGAG (SEQ ID NO: 1851)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGAGTTTCGAACTCGGGGAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3424)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTCCCCGAGTTCGAAACTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4997)	1	THOC2_+_122866641.23-P1P2	THOC2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGCTTCTGCTACTAGTGAG (SEQ ID NO: 1852)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGCTTCTGCTACTAGTGAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3425)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTCACTAGTAGCAGAAGCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4998)	1	THOC2_+_122866875.23-P1P2	THOC2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGCAAGACGCGCGAGTTCC (SEQ ID NO: 1853)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAGCAAGACGCGCGAGTTCCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3426)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGGAACTCGCGCGTCTTGCTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 4999)	1	THOC3_+_175395054.23-P1P2	THOC3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na

【表４１－８３】

GCACCTTGGCGCTGTGCGCC (SEQ ID NO: 1854)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCACCTTGGCGCTGTGCGCCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3427)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGGCGCACAGCGCCAAGGTGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5000)	1	THOC3_-_17539505823-P1P2	THOC3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCACGGGGCCATCGAGCCG (SEQ ID NO: 1855)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCCACGGGGCCATCGAGCCGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3428)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGGCTCGATGGCCCCGTGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5001)	1	THOC3_-_175395160.23-P1P2	THOC3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCGGGGACCGCGGGTAGTG (SEQ ID NO: 1856)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCCGGGGACCGCGGGTAGTGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3429)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCACTACCCGCGGTCCCCGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5002)	2	THOC5_-_29949540.23-P1P2	THOC5	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCTCACAGCTCCAAGAACC (SEQ ID NO: 1857)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCCTCACAGCTCCAAGAACCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3430)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGGTTCTTGGAGCTGTGAGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5003)	2	THOC5_-_29949679.23-P1P2	THOC5	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGGAGTAAGCCACTGCCGG (SEQ ID NO: 1858)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGGAGTAAGCCACTGCCGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3431)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCGGCAGTGGCTTACTCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5004)	2	THOC5_-_29949705.23-P1P2	THOC5	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGGCCTTACGTGCCTAGAG (SEQ ID NO: 1859)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAGGCCTTACGTGCCTAGAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3432)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTCTAGGCACGTAAGGCCTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5005)	1	THOC6_+_3074256.23-P1P2	THOC6	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGCGGGCGCGGAAGACGGG (SEQ ID NO: 1860)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGCGGGCGCGGAAGACGGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3433)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCCGTCTTCCGCGCCCGCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5006)	1	THOC6_-_3074073.23-P1P2	THOC6	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCGCCCGCGCAGAACCTCG (SEQ ID NO: 1861)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCGCCCGCGCAGAACCTCGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3434)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGAGGTTCTGCGCGGGCGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5007)	1	THOC6_+_3074039.23-P1P2	THOC6	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCATGGGAGCCGTGACTGA (SEQ ID NO: 1862)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCCATGGGAGCCGTGACTGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3435)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCAGTCACGGCTCCCATGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5008)	1	THOC7_+_63849446.23-P1P2	THOC7	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGCAAGCTGAGGCGGCGGT (SEQ ID NO: 1863)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGcgcaagctgaggcggcggtgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3436)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACACCGCCGCCTCAGCTTGCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5009)	1	THOC7_-_63849519.23-P1P2	THOC7	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCGGCGGCGCAAGCTGAGG (SEQ ID NO: 1864)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGgcggcggcgcaagctgagggtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3437)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCTCAGCTTGCGCCGCCGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5010)	1	THOC7_-_63849512.23-P1P2	THOC7	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAACGGAGCCCGCTCAGAAG (SEQ ID NO: 1865)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAACGGAGCCCGCTCAGAAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3438)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTTCTGAGCGGGCTCCGTTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5011)	1	THRAP3_+_36690245.23-P1P2	THRAP3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGCTGGGCGCGCTGTGGGG (SEQ ID NO: 1866)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGCTGGGCGCGCTGTGGGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3439)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCCCACAGCGCGCCCAGCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5012)	1	THRAP3_-_36690042.23-P1P2	THRAP3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCTGCAGCTGCGATCTCTG (SEQ ID NO: 1867)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCTGCAGCTGCGATCTCTGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3440)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCAGAGATCGCAGCTGCAGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5013)	1	THRAP3_-_36690096.23-P1P2	THRAP3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAACGCGGCGCGGGAGACTA (SEQ ID NO: 1868)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAACGCGGCGCGGGAGACTAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3441)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTAGTCTCCCGCGCCGCGTTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5014)	2	TIMELESS_-_56842929.23-P1P2	TIMELESS	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGAAGCCCGGAGGAGCCAC (SEQ ID NO: 1869)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAGAAGCCCGGAGGAGCCACgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3442)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGTGGCTCCTCCGGGCTTCTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5015)	2	TIMELESS_-_56843133.23-P1P2	TIMELESS	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCGGTGAGACCCGGGAACG (SEQ ID NO: 1870)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCCGGTGAGACCCGGGAACGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3443)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGTTCCCGGGTCTCACCGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5016)	2	TIMELESS_-_56842914.23-P1P2	TIMELESS	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na

【表４１－８４】

GCACCTCACGCAGAAAACAC (SEQ ID NO: 1871)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCACCTCACGCAGAAAACACgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3444)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGTGTTTTCTGCGTGAGGTGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5017)	1		TIPIN_-_66648994.23-P1P2	TIPIN	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCGATACTCGGGAACTCCT (SEQ ID NO: 1872)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCGATACTCGGGAACTCCTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3445)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACAGGAGTTCCCGAGTATCGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5018)	1		TIPIN_-_66649057.23-P1P2	TIPIN	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGAACTCCTGGGGCGAGAA (SEQ ID NO: 1873)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGAACTCCTGGGGCGAGAAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3446)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTTCTCGCCCCAGGAGTTCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5019)	1		TIPIN_-_66649067.23-P1P2	TIPIN	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCTCGGATCGCCGCGGGATC (SEQ ID NO: 1874)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCTCGGATCGCCGCGGGATCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3447)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGATCCCGCGGCGATCCGAGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5020)	1		TONSL_-_14566981923-P1P2	TONSL	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCTTCGCCGTAAGTTCCTC (SEQ ID NO: 1875)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCTTCGCCGTAAGTTCCTCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3448)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGAGGAACTTACGGCGAAGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5021)	1		TONSL_+_145669758.23-P1P2	TONSL	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGGGTCCCCGAGGAACTTA (SEQ ID NO: 1876)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGGGTCCCCGAGGAACTTAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3449)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTAAGTTCCTCGGGGACCCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5022)	1		TONSL_-_145669773.23-P1P2	TONSL	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GACGCTGCCTGACTGCCGGG (SEQ ID NO: 1877)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGACGCTGCCTGACTGCCGGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3450)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCGGCAGTCAGGCAGCGTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5023)	1		TOP1_+_39657511.23-P1P2	TOP1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGGTGGTCCCCACTCATGT (SEQ ID NO: 1878)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAGGTGGTCCCCACTCATGTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3451)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACACATGAGTGGGGACCACCTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5024)	1		TOP1_+_39657702.23-P1P2	TOP1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTCAGGCAGCGTCGCCGCCG (SEQ ID NO: 1879)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTCAGGCAGCGTCGCCGCCGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3452)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGGCGGCGACGCTGCCTGACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5025)	1		TOP1_-_39657543.23-P1P2	TOP1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GACGCGCGTCTGTGGAGAAG (SEQ ID NO: 1880)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGACGCGCGTCTGTGGAGAAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3453)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTTCTCCACAGACGCGCGTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5026)	2		TOP2A_+_38574121.23-P1P2	TOP2A	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGAGAAGCGGCTTGGTCGG (SEQ ID NO: 1881)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGAGAAGCGGCTTGGTCGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3454)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCGACCAAGCCGCTTCTCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5027)	2		TOP2A_+_38574109.23-P1P2	TOP2A	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGCGGCCAGAGAGATGCCC (SEQ ID NO: 1882)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGCGGCCAGAGAGATGCCCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3455)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGGGCATCTCTCTGGCCGCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5028)	2		TOP2A_-_38573979.23-P1P2	TOP2A	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGGGAGGTGACCGTGGCGG (SEQ ID NO: 1883)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAGGGAGGTGACCGTGGCGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3456)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCGCCACGGTCACCTCCCTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5029)	1		TOP2B_+_25706350.23-P1P2	TOP2B	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGTGTTATGCCGGACAAGA (SEQ ID NO: 1884)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGTGTTATGCCGGACAAGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3457)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCTTGTCCGGCATAACACCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5030)	1		TOP2B_+_25706368.23-P1P2	TOP2B	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTTTGCACACCGGGGAGAGA (SEQ ID NO: 1885)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTTTGCACACCGGGGAGAGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3458)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCTCTCCCCGGTGTGCAAACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5031)	1		TOP2B_-_25706422.23-P1P2	TOP2B	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAAGTTCCACGCCAAGATAC (SEQ ID NO: 1886)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAAGTTCCACGCCAAGATACgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3459)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGTATCTTGGCGTGGAACTTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5032)	1		TOP3A_+_18218284.23-P1P2	TOP3A	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GACTGGATTCGGTGCTGAGG (SEQ ID NO: 1887)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGACTGGATTCGGTGCTGAGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3460)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCTCAGCACCGAATCCAGTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5033)	1		TOP3A_+_18218267.23-P1P2	TOP3A	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na

【表４１－８５】

GTCAGTGACTGAAGCTCCAA (SEQ ID NO: 1888)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTCAGTGACTGAAGCTCCAAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3461)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTTGGAGCTTCAGTCACTGACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5034)	1	TOP3A_+_18218224.23-P1P2	TOP3A	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGCACCGCGGATCCAGCTC (SEQ ID NO: 1889)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGCACCGCGGATCCAGCTCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3462)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGAGCTGGATCCGCGGTGCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5035)	1	TOP3B_-_22337154.23-P1P2	TOP3B	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGGCTGGACCCGGAAATAG (SEQ ID NO: 1890)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGGCTGGACCCGGAAATAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3463)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTATTTCCGGGTCCAGCCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5036)	1	TOP3B_+_22337183.23-P1P2	TOP3B	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGTAGCCGCCCCGGGAACA (SEQ ID NO: 1891)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGTAGCCGCCCCGGGAACAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3464)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTGTTCCCGGGGCGGCTACCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5037)	1	TOP3B_+_22337156.23-P1P2	TOP3B	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGCATCGCGAACCCCAGTT (SEQ ID NO: 1892)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGCATCGCGAACCCCAGTTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3465)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACAACTGGGGTTCGCGATGCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5038)	1	TOPBP1_-_133380571.23-P1P2	TOPBP1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGCTCCAACGAGGTAAGTG (SEQ ID NO: 1893)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGCTCCAACGAGGTAAGTGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3466)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCACTTACCTCGTTGGAGCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5039)	1	TOPBP1_+_133380602.23-P1P2	TOPBP1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTCTCCGGGCGGCGAGTCGG (SEQ ID NO: 1894)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTCTCCGGGCGGCGAGTCGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3467)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCGACTCGCCGCCCGGAGACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5040)	1	TOPBP1_-_133380651.23-P1P2	TOPBP1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAAGAGGCGGAGTCGAGGTG (SEQ ID NO: 1895)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAAGAGGCGGAGTCGAGGTGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3468)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCACCTCGACTCCGCCTCTTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5041)	1	TOPORS_+_32552597.23-P1P2	TOPORS	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGCCTGGGAGGTTACTGTA (SEQ ID NO: 1896)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGCCTGGGAGGTTACTGTAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3469)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTACAGTAACCTCCCAGGCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5042)	1	TOPORS_-_32552385.23-P1P2	TOPORS	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGTATCCTCCAGGAAGAGG (SEQ ID NO: 1897)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGTATCCTCCAGGAAGAGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3470)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCTCTTCCTGGAGGATACGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5043)	1	TOPORS_+_32552610.23-P1P2	TOPORS	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGTCTAGAGCCACCGTCCA (SEQ ID NO: 1898)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAGTCTAGAGCCACCGTCCAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3471)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTGGACGGTGGCTCTAGACTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5044)	1	TP53_+_7590780.23-P1P2	TP53	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCAGGGAGCAGGTAGCTGCT (SEQ ID NO: 1899)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCAGGGAGCAGGTAGCTGCTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3472)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACAGCAGCTACCTGCTCCCTGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5045)	1	TP53_+_7590763.23-P1P2	TP53	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAGCCACCGTCCAGGGAGC (SEQ ID NO: 1900)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGAGCCACCGTCCAGGGAGCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3473)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGCTCCCTGGACGGTGGCTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5046)	1	TP53_+_7590774.23-P1P2	TP53	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GACCTAGGGATCGATCTGGA (SEQ ID NO: 1901)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGACCTAGGGATCGATCTGGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3474)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCCAGATCGATCCCTAGGTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5047)	1	TP53BP1_+_43785295.23-P1	TP53BP1	P1	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGCGACCTAGGGATCGATC (SEQ ID NO: 1902)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGCGACCTAGGGATCGATCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3475)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGATCGATCCCTAGGTCGCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5048)	1	TP53BP1_+_43785299.23-P1	TP53BP1	P1	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTGGCGACAGCGGCGACCTA (SEQ ID NO: 1903)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTGGCGACAGCGGCGACCTAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3476)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTAGGTCGCCGCTGTCGCCACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5049)	1	TP53BP1_+_43785309.23-P1	TP53BP1	P1	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGCCTTCCAGAGCACTCCC (SEQ ID NO: 1904)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAGCCTTCCAGAGCACTCCCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3477)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGGGAGTGCTCTGGAAGGCTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5050)	1	TP53BP1_-_43802635.23-P2	TP53BP1	P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na

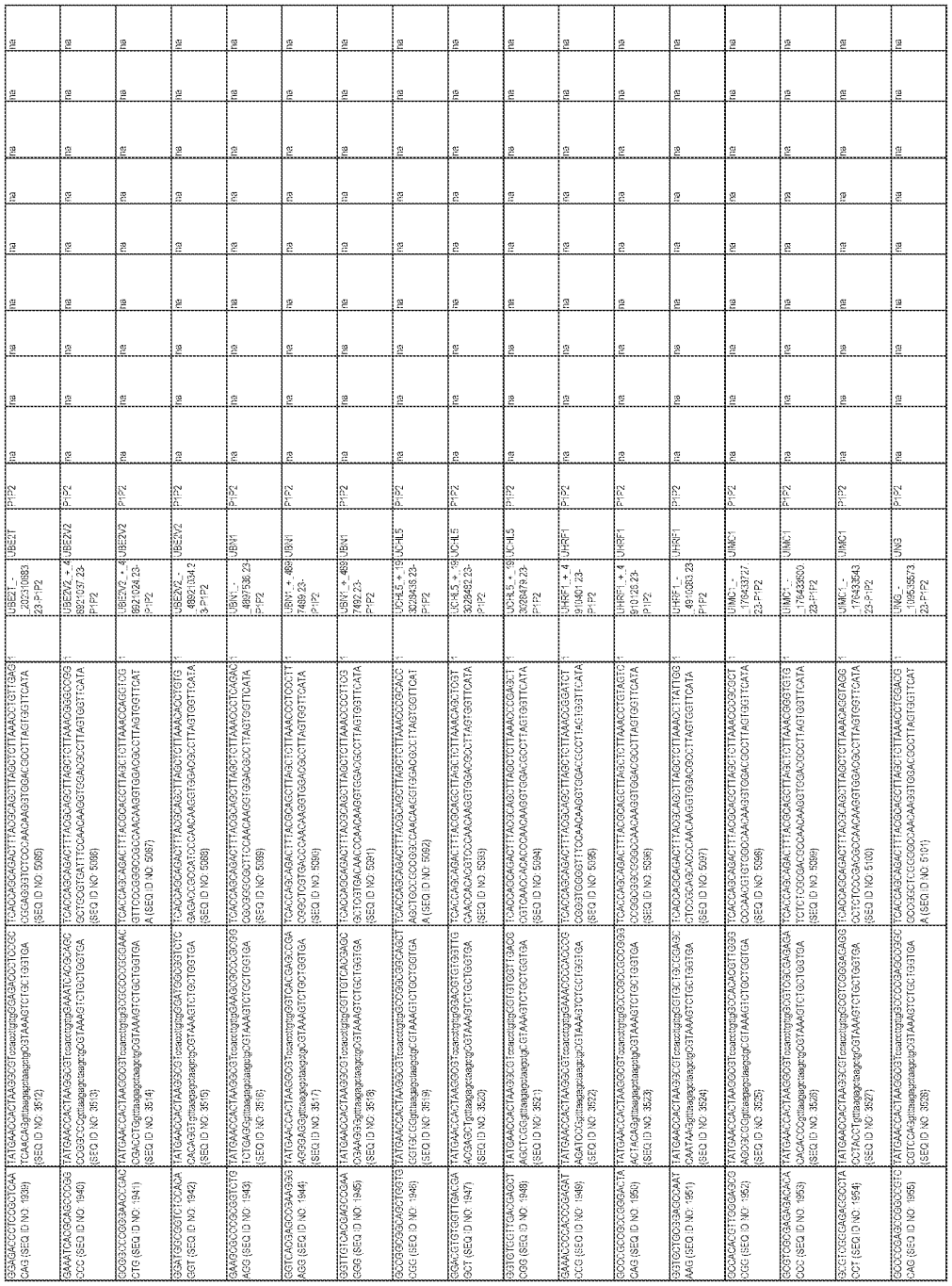
【表４１－８６】

GAGGCTGCGCAGTATTGGAG (SEQ ID NO: 1905)	TATGAACCACTAAGGCGTccacttgttgGAGGCTGCGCAGTATTGgaggtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3478)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTCCAATACTGCGCAGCCTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5051)	1	TP53BP1_+_43802597.23-P2	TP53BP1	P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTGCCCGAGGTCTCCATCCT (SEQ ID NO: 1906)	TATGAACCACTAAGGCGTccacttgttgGTGCCCGAGGTCTCCATCCTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3479)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACAGGATGGAGACCTCGGGCACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5052)	1	TP53BP1_+_43802658.23-P2	TP53BP1	P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCGGCCGGGCCCCCTGACG (SEQ ID NO: 1907)	TATGAACCACTAAGGCGTccacttgttgGccggccgggcccccTGACGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3480)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGTCAGGGGGCCCGGCCGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5053)	1	TP53BP2_-_224033594.23-P1P2	TP53BP2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGATTAGTTGGTTTCGGAG (SEQ ID NO: 1908)	TATGAACCACTAAGGCGTccacttgttgGGGATTAGTTGGTTTCGGAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3481)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTCCGAAACCAACTAATCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5054)	1	TP53BP2_+_224033636.23-P1P2	TP53BP2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGTCTCTTCGACGCTCGTGA (SEQ ID NO: 1909)	TATGAACCACTAAGGCGTccacttgttgGGTCTCTTCGACGCTCGTGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3482)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCACGAGCGTCGAAGAGACCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5055)	1	TP53BP2_-_224033620.23-P1P2	TP53BP2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCCCTGGGCCGGAGAACCC (SEQ ID NO: 1910)	TATGAACCACTAAGGCGTccacttgttgGGCCCTGGGCCGGAGAACCCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3483)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGGGTTCTCCGGCCCAGGGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5056)	1	TP53I11_+_44971590.23-P1P2	TP53I11	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCTTGTGCGCGGAACCGAG (SEQ ID NO: 1911)	TATGAACCACTAAGGCGTccacttgttgGGCTTGTGCGCGGAACCGAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3484)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTCGGTTCCGCGCACAAGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5057)	1	TP53I11_+_44972454.23-P1P2	TP53I11	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGTAAGCCCCGGCCGCGCA (SEQ ID NO: 1912)	TATGAACCACTAAGGCGTccacttgttgGGGTAAGCCCCGGCCGCGCAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3485)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTGCGCGGCCGGGGCTTACCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5058)	1	TP53I11_+_44972406.23-P1P2	TP53I11	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCAGGCAGGCAGTAGTGACT (SEQ ID NO: 1913)	TATGAACCACTAAGGCGTccacttgttgGcaggcaggcagTAGTGACTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3486)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACAGTCACTACTGCCTGCCTGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5059)	1	TREX1_+_48507673.23-P1P2	TREX1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCTCACCGTAGCAGGCAGGC (SEQ ID NO: 1914)	TATGAACCACTAAGGCGTccacttgttgGCTCACCGTAgcaggcaggcgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3487)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGCCTGCCTGCTACGGTGAGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5060)	1	TREX1_+_48507691.23-P1P2	TREX1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTCGGCTGCACACTCTCCCG (SEQ ID NO: 1915)	TATGAACCACTAAGGCGTccacttgttgGTCGGCTGCACACTCTCCCGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3488)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGGGAGAGTGTGCAGCCGACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5061)	1	TREX1_+_48507655.23-P1P2	TREX1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGGCTCGGAGCGCGAAACA (SEQ ID NO: 1916)	TATGAACCACTAAGGCGTccacttgttgGCGGCTCGGAGCGCGAAACAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3489)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTGTTTCGCGCTCCGAGCCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5062)	2	TREX2_+_152736011.23-P1P2	TREX2	P1P2	HAUS7_+_152736011.23-P1	HAUS7	P1	na	na	na	na	na	na
GGGCGGCGACGACTACTCAG (SEQ ID NO: 1917)	TATGAACCACTAAGGCGTccacttgttgGGGCGGCGACGACTACTCAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3490)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTGAGTAGTCGTCGCCGCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5063)	2	TREX2_+_152735963.23-P1P2	TREX2	P1P2	HAUS7_+_152735963.23-P1	HAUS7	P1	na	na	na	na	na	na
GGCGCAGCCGGAACCGGCGA (SEQ ID NO: 1918)	TATGAACCACTAAGGCGTccacttgttgGGCGCAGCCGGAACCGGCGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3491)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCGCCGGTTCCGGCTGCGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5064)	2	TREX2_-_152735804.23-P1P2	TREX2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGGCCGAGCGGTTGCGACG (SEQ ID NO: 1919)	TATGAACCACTAAGGCGTccacttgttgGCGGCCGAGCGGTTGCGACGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3492)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGTCGCAACCGCTCGGCCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5065)	2	TRRAP_-_98476196.23-P1P2	TRRAP	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCAGGCCGCACCCACTTGG (SEQ ID NO: 1920)	TATGAACCACTAAGGCGTccacttgttgGGCAGGCCGCACCCACTTGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3493)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCAAGTGGGTGCGGCCTGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5066)	2	TRRAP_-_98476108.23-P1P2	TRRAP	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTGCGACGAGGGCTCGGCTG (SEQ ID NO: 1921)	TATGAACCACTAAGGCGTccacttgttgGTGCGACGAGGGCTCGGCTGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3494)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCAGCCGAGCCCTCGTCGCACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5067)	2	TRRAP_-_98476208.23-P1P2	TRRAP	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na

【表４１－８７】

GGCGGGACAACCACGAGCCG (SEQ ID NO: 1922)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCGGGACAACCACGAGCCGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3495)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGGCTCGTGGTTGTCCCGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5068)	1	UBA2_+_34919314.23-P1P2	UBA2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGACAACCACGAGCCGCGG (SEQ ID NO: 1923)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGACAACCACGAGCCGCGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3496)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCGCGGCTCGTGGTTGTCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5069)	1	UBA2_+_34919311.23-P1P2	UBA2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTCCCGCCATGGCACTGTCG (SEQ ID NO: 1924)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTCCCGCCATGGCACTGTCGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3497)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGACAGTGCCATGGCGGGACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5070)	1	UBA2_-_34919351.23-P1P2	UBA2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCGACCCTCGACTTCGGAG (SEQ ID NO: 1925)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCCGACCCTCGACTTCGGAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3498)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTCCGAAGTCGAGGGTCGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5071)	1	UBE2A_-_11870854923-P1P2	UBE2A	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAGGCAGCGCGGTTCCTCT (SEQ ID NO: 1926)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGAGGCAGCGCGGTTCCTCTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3499)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACAGAGGAACCGCGCTGCCTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5072)	1	UBE2A_-_118708567.23-P1P2	UBE2A	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGGAGGCGGAAGCACCCAG (SEQ ID NO: 1927)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGGAGGCGGAAGCACCCAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3500)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTGGGTGCTTCCGCCTCCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5073)	1	UBE2A_+_118708560.23-P1P2	UBE2A	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAGCATGTCGACCCCGGCC (SEQ ID NO: 1928)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGAGCATGTCGACCCCGGCCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3501)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGGCCGGGGTCGACATGCTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5074)	1	UBE2B_-_13370730323-P1P2	UBE2B	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCCCGGAGGAGGCTCATGC (SEQ ID NO: 1929)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCCCGGAGGAGGCTCATGCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3502)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGCATGAGCCTCCTCCGGGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5075)	1	UBE2B_-_133707319.23-P1P2	UBE2B	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGAACCGCGCCCCGCTGAA (SEQ ID NO: 1930)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGAACCGCGCCCCGCTGAAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3503)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTTCAGCGGGGCGCGGTTCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5076)	1	UBE2B_-_133707036.23-P1P2	UBE2B	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGGGAAGTCCCGAGACAAA (SEQ ID NO: 1931)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAGGGAAGTCCCGAGACAAAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3504)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTTTGTCTCGGGACTTCCCTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5077)	1	UBE2I_-_1359701.23-P1P2	UBE2I	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAGCGTAGCGGACAGGTGG (SEQ ID NO: 1932)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGAGCGTAGCGGACAGGTGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3505)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCACCTGTCCGCTACGCTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5078)	1	UBE2I_+_1359730.23-P1P2	UBE2I	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGACAGGTGGAGGACCGAG (SEQ ID NO: 1933)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGACAGGTGGAGGACCGAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3506)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTCGGTCCTCCACCTGTCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5079)	1	UBE2I_+_1359721.23-P1P2	UBE2I	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GACGCACGAGTGGAAGTCCC (SEQ ID NO: 1934)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGACGCACGAGTGGAAGTCCCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3507)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGGGACTTCCACTCGTGCGTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5080)	1	UBE2N_-_93835734.23-P1P2	UBE2N	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCTGCCCGCGACGGTGGTA (SEQ ID NO: 1935)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCCTGCCCGCGACGGTGGTAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3508)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTACCACCGTCGCGGGCAGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5081)	1	UBE2N_-_93835998.23-P1P2	UBE2N	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTGCGTGAGGCGAGAGGAGC (SEQ ID NO: 1936)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTGCGTGAGGCGAGAGGAGCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3509)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGCTCCTCTCGCCTCACGCACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5082)	1	UBE2N_+_93835696.23-P1P2	UBE2N	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGCAACGCGCGGACCAACG (SEQ ID NO: 1937)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAGCAACGCGCGGACCAACGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3510)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGTTGGTCCGCGCGTTGCTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5083)	1	UBE2T_-_202311067.23-P1P2	UBE2T	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCAACAGTCAGAGGTCGCGC (SEQ ID NO: 1938)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCAACAGTCAGAGGTCGCGCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3511)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGCGCGACCTCTGACTGTTGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5084)	1	UBE2T_+_202311076.23-P1P2	UBE2T	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na

【表４１－８８】



GGAGACCCTCCGGCTGAA CAG (SEQ ID NO: 1939)	TTATGAACCACTAAGGCG TCAACAGgttaaggtaagcgt (SEQ ID NO: 3512)	TCACCAGCAAGACTTTACGCAGCGTTAAGCTCTTAAAACCTGTTTGAGT CGCAAGGTCTTCCCAAAGGTCGCAGTTACGTCTTCATA (SEQ ID NO: 5086)	UBE2T:-_-_202310883 23-P1P2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAAATCAGCGAGCCCGG CCC (SEQ ID NO: 1940)	TTATGAACCACTAAGGCG TCAACAGgttaaggtaagcgt (SEQ ID NO: 3513)	TCACCAGCAAGACTTTACGCAGCGTTAAGCTCTTAAACCAGGGTCGG CCGTCGGTCATTTCCCAACAAGGTCGCAGTCCTTAGTTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5086)	UBE2V2_+_43892037 23-P1P2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
CCCGGTCCGGCGAAACCCAG CTG (SEQ ID NO: 1941)	TTATGAACCACTAAGGCG TCAACAGgttaaggtaagcgt (SEQ ID NO: 3514)	TCACCAGCAAGACTTTACGCAGCGTTAAGCTCTTAAACCAGGGTCGG GTTCCGCGGGCGAGCAACAAGGTGGAAGCGCTTAGTGGTTCAT A (SEQ ID NO: 5087)	UBE2V2_+_43892037 23-P1P2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAATGGCGGTCTCCAAGA GGT (SEQ ID NO: 1942)	TTATGAACCACTAAGGCG TCACAGgttaaggtaagcgt (SEQ ID NO: 3515)	TCACCAGCAAGACTTTACGCAGCGTTAAGCTCTTAAACCAGCTCTG GAACAGCCGCCATCCGAACAAGGTGGAAGCGCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5088)	UBE2V2_-_43892037 23-P1P2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAAGGCGCCGCGGTGTG ACG (SEQ ID NO: 1943)	TTATGAACCACTAAGGCG TCTCAGAGgttaaggtaagcgt (SEQ ID NO: 3516)	TCACCAGCAAGACTTTACGCAGCGTTAAGCTCTTAAACCGTCAAGAG CGGCGGCGCGTTCCAACAAGGTGGAAGCGCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5089)	UBN1:-_-_48897536 23-P1P2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGTCCAGAGCGGGAAGTG AGG (SEQ ID NO: 1944)	TTATGAACCACTAAGGCG TCAACAGgttaaggtaagcgt (SEQ ID NO: 3517)	TCACCAGCAAGACTTTACGCAGCGTTAAGCTCTTAAACCGTCGCTTT CGGCCTCGTGAACCCAACAAGGTGGAAGCGCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5090)	UBN1:+_48897536 23-P1P2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGTTTGTCAGGAACGCGAA GGG (SEQ ID NO: 1945)	TTATGAAGCAACTAAGGCG TCAGAAGgttaaggtaagcgt (SEQ ID NO: 3518)	TCAGCAGCAAGACTTTACGCAGCGTTAAGCTCTTAAACCTGCCTTG CGCTCGCTGAACCCAACAAGGTGGAAGCGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5091)	UBN1:+_48897536 23-P1P2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCGGCGCGAAGCTGGTG CGG (SEQ ID NO: 1946)	TTATGAACCACTAAGGCG TCAGCAGgttaaggtaagcgt (SEQ ID NO: 3519)	TCACCAGCAAGACTTTACGCAGCGTTAAGCTCTTAAACCGTCAAGCT AGGTTGCTCCGCGGAGCCAACAAGGTGGAAGCGCTTAGTGGTTCAT A (SEQ ID NO: 5092)	UCHL5:+_19030478 23-P1P2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAACTGTGGTTTGACGA GCT (SEQ ID NO: 1947)	TTATGAACCACTAAGGCG TCAGCAGgttaaggtaagcgt (SEQ ID NO: 3520)	TCACCAGCAAGACTTTACGCAGCGTTAAGCTCTTAAACCAGCTCGT CAACCACCAGTCCCAACAAGGTGGAAGCGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5093)	UCHL5:-_19030478 23-P1P2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGTGTCGCTTCGACGAGGT CGG (SEQ ID NO: 1948)	TTATGAACCACTAAGGCG TCAGCAGgttaaggtaagcgt (SEQ ID NO: 3521)	TCACCAGCAAGACTTTACGCAGCGTTAAGCTCTTAAACCTCGAAGCT CGTCAAGCCAGACCCAACAAGGTGGAAGCGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5094)	UCHL5:+_19030478 23-P1P2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAAAACCCCACCCGAGAT CCG (SEQ ID NO: 1949)	TTATGAACCACTAAGGCG TCAGCAGgttaaggtaagcgt (SEQ ID NO: 3522)	TCACCAGCAAGACTTTACGCAGCGTTAAGCTCTTAAACCGGGTCCT CGGGGTCGGGGTTTCCCAACAAGGTGGAAGCGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5095)	UHRF1:+_49104012 3-P1P2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCCGCCGCTCGGGACTA CAG (SEQ ID NO: 1950)	TTATGAACCACTAAGGCG TCAGCAGgttaaggtaagcgt (SEQ ID NO: 3523)	TCACCAGCAAGACTTTACGCAGCGTTAAGCTCTTAAACCTCGTAGTC CCGGGCGCCGGGCCAACAAGGTGGAAGCGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5096)	UHRF1:+_49104012 3-P1P2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGTTCGTTCGGCGAACTA AAG (SEQ ID NO: 1951)	TTATGAACCACTAAGGCG TCAACAGgttaaggtaagcgt (SEQ ID NO: 3524)	TCACCAGCAAGACTTTACGCAGCGTTAAGCTCTTAAACCTTAATTGG CTCCGCGAGCAGCCAACAAGGTGGAAGCGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5097)	UHRF1:-_49104083 23-P1P2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCACACGTTGGGAGCG CGC (SEQ ID NO: 1952)	TTATGAACCACTAAGGCG TCAGCAGgttaaggtaagcgt (SEQ ID NO: 3525)	TCACCAGCAAGACTTTACGCAGCGTTAAGCTCTTAAACCGCGCGCT CCCAAACGTGTGGCCAACAAGGTGGAAGCGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5098)	UNC:-_-_17943727 23-P1P2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGTCGCGAGAGACACA CGC (SEQ ID NO: 1953)	TTATGAACCACTAAGGCG TCAGCAGgttaaggtaagcgt (SEQ ID NO: 3526)	TCACCAGCAAGACTTTACGCAGCGTTAAGCTCTTAAACCGGGTGTG TCGTCTCGGCGACCGCCAACAAGGTGGAAGCGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5099)	UNC:-_-_17943503 23-P1P2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGCTCGCCGAGACGCCTA CCT (SEQ ID NO: 1954)	TTATGAAGCACTAAGGCG TCACAGgttaaggtaagcgt (SEQ ID NO: 3527)	TCAGCAGCAAGACTTTACGCAGCGTTAAGCTCTTAAACCGTCGAAGG CCCTCCTCCGCGAGCGCCAACAAGGTGGAAGCGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5100)	UNMC1:-_-_17943543 23-P1P2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
CGCCCGGAGCTCGGCCTCG CAG (SEQ ID NO: 1955)	TTATGAACCACTAAGGCG TCATCAGgttaaggtaagcgt (SEQ ID NO: 3528)	TCACCAGCAAGACTTTACGCAGCGTTAAGCTCTTAAACCGTCGAAGG CGCCGGCTCCGCGGCCAACAAGGTGGACCGCCTTAGTTGGTTCAT A (SEQ ID NO: 5101)	UNG:-_-_109535573 23-P1P2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na

10

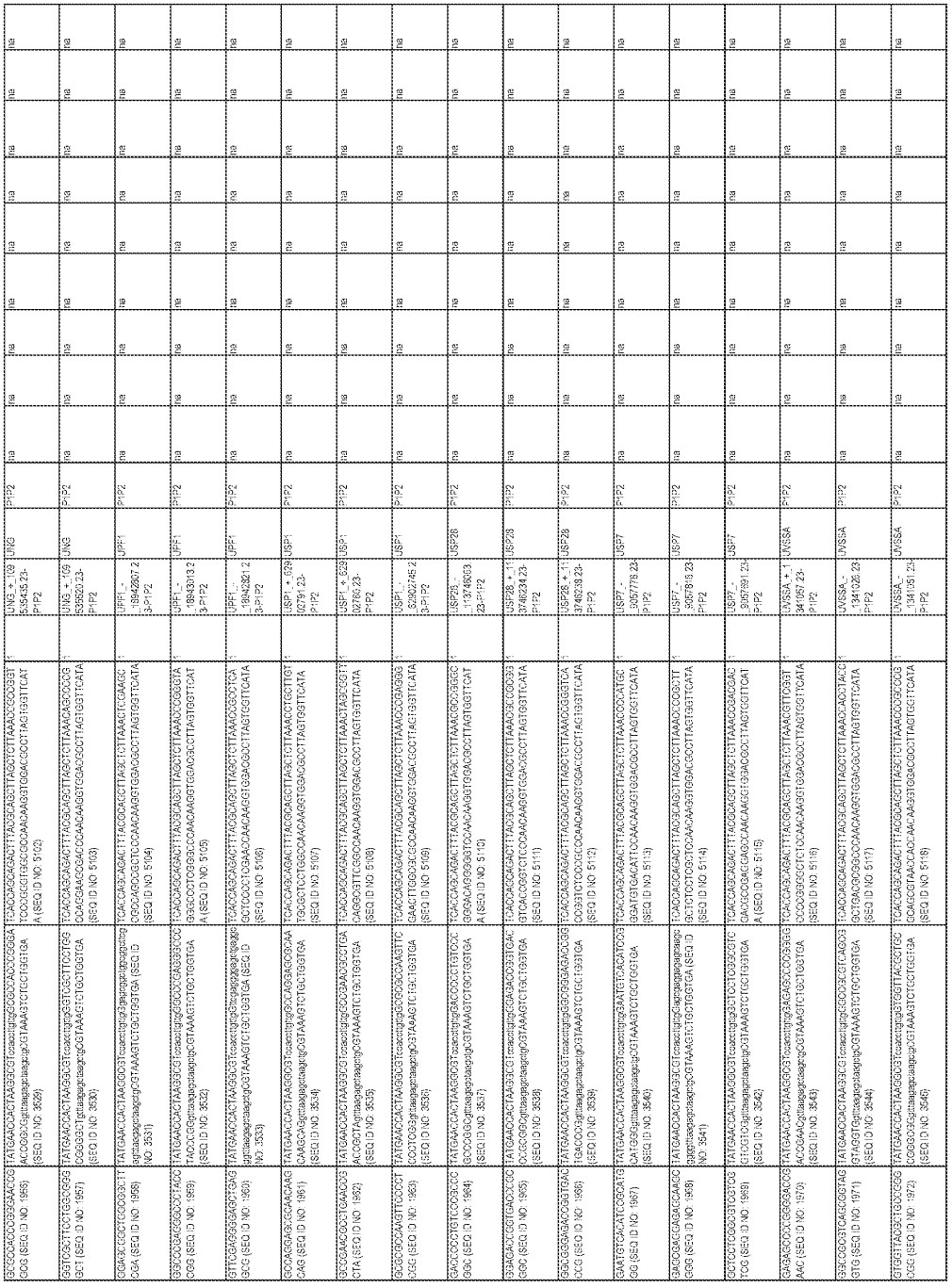
20

30

40

50

【表４１－８９】



GCGCGCACCCGGGAACCG GG (SEQ ID NO: 1965)	TATGAACCAGTAAGGCTGTccacctgtgcGGCCACCCGGGA	TCACCAGCAGAGTTTAGCGACGGCTTAGCTCTTAAACCCGCCGGTT ACCGGGCTGGTTGGCCGCAAGAAGGTGGACCGCCTTAGTTGTTCAT A (SEQ ID NO: 5102)	UNG_+_109_UNG 5:95435.23-P1*P2	P1*P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGTCCACTTCCTGCTGGGG GCT (SEQ ID NO: 1957)	TATGAACCAGTAAGGCTGTccacctgtgcGGTTCCGTTCCTGG	TCACCAGCAGAGTTTAGCGACGGCTTAGCTCTTAAACCAGCCGCG CCAGCGAACGCGACCCAAGAAGGTCGACCGCCTTAGTTGTTCATA (SEQ ID NO: 5103)	UNG_+_109_UNG 5:39520.23-P1*P2	P1*P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
CGGAGCCGCTCCGCGGTTT CGA (SEQ ID NO: 1958)	TATGAACCAGTAAGGCTGTccacctgtgcGAGCGCGGTTTCCGA	TCACCAGCAGAGTTTAGCGACGCTTAGCTCTTAAACTTCGAAGCC CGCGAGCGCGGTTCCCAAGAAGGTGGACGGCTTAGTTGTTCATA (SEQ ID NO: 5104)	URP1_-_URP1 :19942807.2 3:P1*P2	P1*P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCGCGACGCGCCTTACC CGG (SEQ ID NO: 1959)	TATGAACCAGTAAGGCTGTccacctgtgcGCGCCCGAGGTCCC	TCACCAGCAGAGTTTAGCGACGGCTTAGCTCTTAAACCCGGGTTA GAGCCCTCGGTTGGCCCAACAAGGTCGACCGTTAGTTGTTCATA (SEQ ID NO: 5105)	UPF1_-_UPF1 :19943013.2 3:P1*P2	P1*P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTTTCGAGAGGGCAGCTGAG GCC (SEQ ID NO: 1960)	TATGAACCACTTAGGCGTccacctgtgcGttcgaggggcagctgggc	TCACCAGCAGAGTTTAGCGACGGCTTAGCTCTTAAACCGGCTCA GGCTCCCCTCGAACCAACAAGGTCGACCGTTAGTTGTTCATA (SEQ ID NO: 5106)	UPF1_-_UPF1 :19942821.2 3:P1*P2	P1*P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCACGGAGCGCAACAAG CAA (SEQ ID NO: 1961)	TATGAACCAGTAAGGCTGTccacctgtgcGCCAGGAAGGGCAA	TCACCAGCAGAGTTTAGCGACGCTTAGCTCTTAAACCTCGCTTGT TGCGCTCCTTGGCCAAACAAGGTCGACGGCCTTAGTTGTTCATA (SEQ ID NO: 5107)	USP1_+_6298_USP1 02791.23-P1*P2	P1*P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCGAACGCCTGAAGCCG CTA (SEQ ID NO: 1962)	TATGAACCAGTAAGGCTGTccacctgtgcGCCGAAACGCCGTGA	TCACCAGCAGAGTTTAGCGACGCTTAGCTCTTAAACTAGCGCTT ACAGGCGTTCCGGCCGAACAAGGTCGACCGCCTTAGTTGTTCATA (SEQ ID NO: 5108)	USP1_+_6298_USP1 02786.23-P1*P2	P1*P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCGCGCCAACGTTCCCCT CCC (SEQ ID NO: 1963)	TATGAACCACTTAGGCGTccacctgtgcGCCGCCAACGTTCCCCT	TCACCAGCAGAGTTTAGCGACGCTTAGCTCTTAAACCCGAAGGG GAACTTGGCGCCGCCAAGAAGGTCGACGCCTTAGTTGTTCATA (SEQ ID NO: 5109)	USP1_-_USP1 :63902746.2 3:P1*P2	P1*P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GACGCCCCTGTCCCGCGCC GGC (SEQ ID NO: 1964)	TATGAACCACTTAGGCGTccacctgtgcGACCCCCCTTCCCC GGGGACGAGGGGTCCACAAGAAGGTCGACCGTTAGTTGTTCATT A (SEQ ID NO: 5110)	TCACCAGCAGAGTTTAGCGACGCTTAGCTCTTAAACGGCTGCGG GGCGCAGCCGACTTGGCCGTCAACAAGGTCGACCGTTAGTTGTTCAT A (SEQ ID NO: 5110)	USP28_-_USP28 :37460663 23-P1*P2	P1*P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAGACCCGGTGACCCGC GGC (SEQ ID NO: 1965)	TATGAACCACTTAGGCGTccacctgtgcGGACACCGCCTTGA	TCACCAGCAGAGTTTAGCGACGCTTAGCTCTTAAACGTCCGGCG GTCACCGGGTCGAACCAAGAAGGTCGACCGCCTTAGTTGTTCATA (SEQ ID NO: 5111)	USP28_+_11_USP28 37460234.23-P1*P2	P1*P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGCGGGAGACCGGTGAC CCG (SEQ ID NO: 1966)	TATGAACCACTTAGGCGTccacctgtgcGGCGGGAGACCGGTGA	TCACCAGCAGAGTTTAGCGACGCTTAGCTCTTAAACCCGGGTCA CCCGGTCCGCCGCCAAGAAGGTCGACCGCCTTAGTTGTTCATA (SEQ ID NO: 5112)	USP28_+_11_USP28 37460239.23-P1*P2	P1*P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAATGTCCACATCCGCATG CAG (SEQ ID NO: 1967)	TATGAACCAGTAAGGCGTccacctgtgcGAATCTCACATCCG	TCACCAGCAGAGTTTAGCGACGCTTAGCTCTTAAACCGCCATGC CGATGTGACATTCCACAAGAAGGTCGACCGCCTTAGTTGTTCATA (SEQ ID NO: 5113)	USP7_-_USP7 :9057778.23-P1*P2	P1*P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GACCGACCGAGACCAACGC GGG (SEQ ID NO: 1968)	TATGAACCACTTAGGCGTccacctgtgcGagttagggagaaaagc	TCACCAGCAGAGTTTAGCGACGCTTAGCTCTTAAACCCCGGGTT GGTCTCCTCGGTCCAACAAGGTCGACCGCCTTAGTTGTTCATA (SEQ ID NO: 5114)	USP7_-_USP7 :9057815.23-P1*P2	P1*P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCTCCTCGGCGTTCGTGG TCG (SEQ ID NO: 1969)	TATGAACCACTTAGGCGTccacctgtgcGTCCTCGGCGTC	TCACCAGCAGAGTTTAGCGACGCTTAGCTCTTAAACCGACGAC GACGCCGAACGAGGTCAACAAGGTCGACCGTTAGTTGTTCATA (SEQ ID NO: 5115)	USP7_-_USP7 :9057891.23-P1*P2	P1*P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGAGCCCCCGGGGACCG AAC (SEQ ID NO: 1970)	TATGAACCACTTAGGCGTccacctgtgcGAGAGCCCCGGGGA	TCACCAGCAGAGTTTAGCGACGCTTAGCTCTTAAACGTTCGGTT CCCGGGGCGCTCTCCACAACAAGGTCGACCGTTAGTTGTTCATA (SEQ ID NO: 5116)	UVSSA_+_1_UVSSA 3410957.23-P1*P2	P1*P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCCGGCGTCAGCGGTAG GTG (SEQ ID NO: 1971)	TATGAACCACTTAAGGCGTccacctgtgcGGCCGCGTCAGCG	TCACCAGCAGAGTTTAGCGACGCTTAGCTCTTAAACTACCTACG GCTGACGCGCGGCCCAACAAGGTCGACGCCTTAGTTGTTCATA (SEQ ID NO: 5117)	UVSSA_-_UVSSA :3141026.23-P1*P2	P1*P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
CGTCGTTACGCTCGCCGGG CGG (SEQ ID NO: 1972)	TATGAACCACTTAAGGCGTccacctgtgcGTCGTTACGCTCGC	TCACCAGCAGAGTTTAGCGACGCTTAGCTCTTAAACCGCGCCGG CGACGCGTAACCACCAACAAGGTCGACCGCCTTAGTTGTTCATA (SEQ ID NO: 5118)	UVSSA_-_UVSSA :3141051.25-P1*P2	P1*P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na

10

20

30

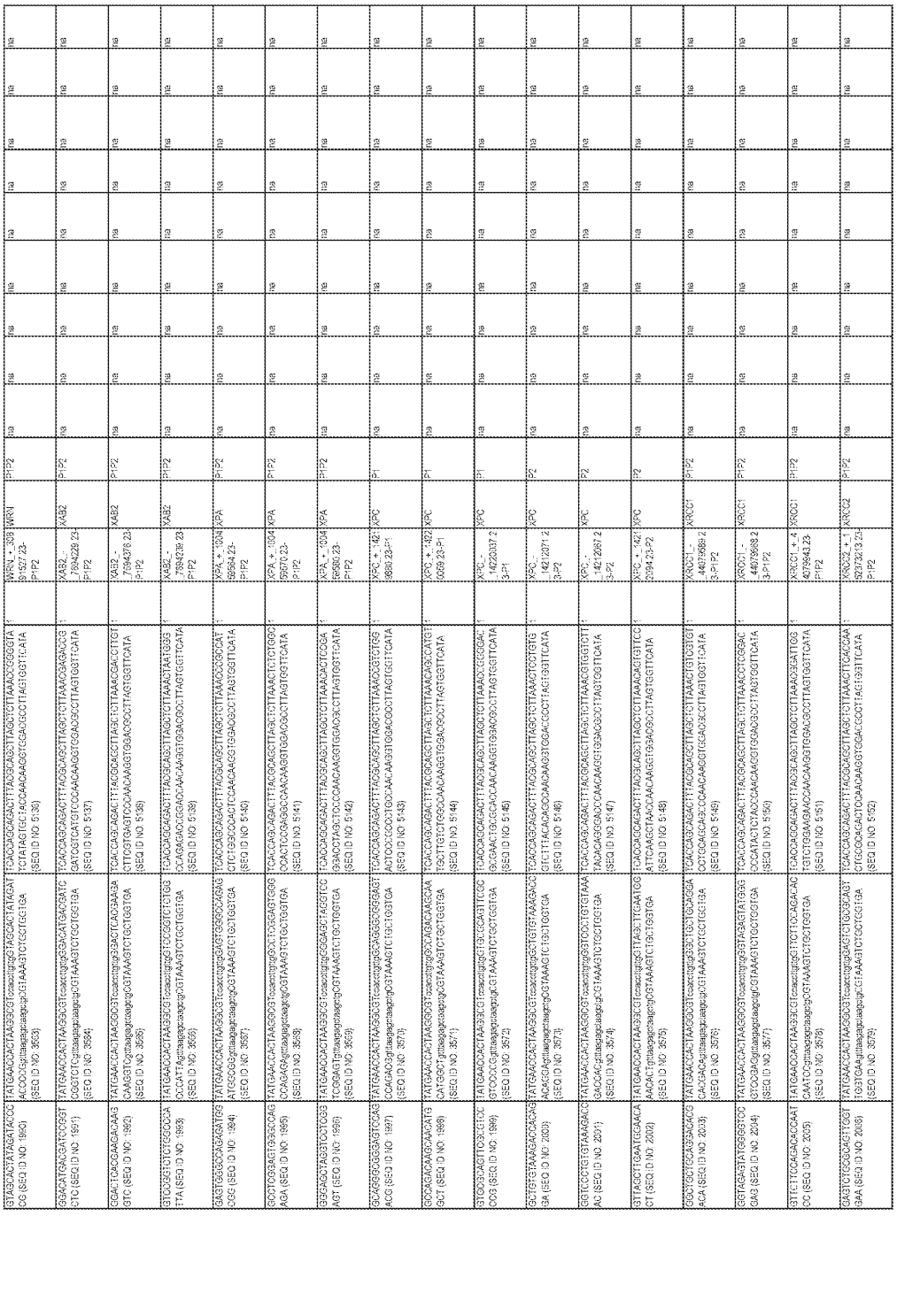
40

50

【表４１－９０】

GCCAAAACCGAGCTGGTGAG (SEQ ID NO: 1973)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCCAAAACCGAGCTGGTGAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3546)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTCACCAGCTCGGTTTTGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5119)	2	VPS72_+_151162629.23-P1P2	VPS72	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCCCGGACAAAGAAGAAGA (SEQ ID NO: 1974)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCCCCGGACAAAGAAGAAGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3547)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCTTCTTCTTTGTCCGGGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5120)	2	VPS72_+_151162397.23-P1P2	VPS72	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGTGGCGGCGCAGTCTCGGT (SEQ ID NO: 1975)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGTGGCGGCGCAGTCTCGGTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3548)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACACCGAGACTGCGCCGCCACCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5121)	2	VPS72_+_151162601.23-P1P2	VPS72	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GACTGTGGGAAGCGGAGTGA (SEQ ID NO: 1976)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGACTGTGGGAAGCGGAGTGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3549)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCACTCCGCTTCCCACAGTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5122)	1	WAPAL_+_88281542.23-P1P2	WAPAL	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGCGGAGTGACGGAGCGAG (SEQ ID NO: 1977)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGAGCGGAGTGACGGAGCGAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3550)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTCGCTCCGTCACTCCGCTCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5123)	1	WAPAL_+_88281533.23-P1P2	WAPAL	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTGAGAGCCGAGAGAGGCGA (SEQ ID NO: 1978)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTGAGAGCCGAGAGAGGCGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3551)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCGCCTCTCTCGGCTCTCACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5124)	1	WAPAL_-_88281250.23-P1P2	WAPAL	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGGGGCGGCCCGAGCACCG (SEQ ID NO: 1979)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGGGGCGGCCCGAGCACCGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3552)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGGTGCTCGGGCCGCCCCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5125)	1	WEE1_+_9595254.23-P1P2	WEE1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCTCGGGCTGCGGACGGTGG (SEQ ID NO: 1980)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCTCGGGCTGCGGACGGTGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3553)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCACCGTCCGCAGCCCGAGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5126)	1	WEE1_+_9595305.23-P1P2	WEE1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCTTTCCGGCAGAGGCGGGG (SEQ ID NO: 1981)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCTTTCCGGCAGAGGCGGGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3554)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCCCGCCTCTGCCGGAAAGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5127)	1	WEE1_+_9595268.23-P1P2	WEE1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCTGTGGGAGGCCTGAGGGG (SEQ ID NO: 1982)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCTGTGGGAGGCCTGAGGGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3555)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCCCTCAGGCCTCCCACAGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5128)	1	WHSC1_-_1873356.23-P1P2	WHSC1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCGCGCGAGAGCCTCGGCC (SEQ ID NO: 1983)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGgcgcgcgAGAGCCTCGGCCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3556)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGGCCGAGGCTCTCGCGCGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5129)	1	WHSC1_-_1873146.23-P1P2	WHSC1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGCGGGCGGCTCTCCGGAG (SEQ ID NO: 1984)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGCGGGCGGCTCTCCggaggtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3557)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTCCGGAGAGCCGCCCGCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5130)	1	WHSC1_+_1873227.23-P1P2	WHSC1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCCTGGGTAGCACGGTCCT (SEQ ID NO: 1985)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCCTGGGTAGCACGGTCCTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3558)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACAGGACCGTGCTACCCAGGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5131)	1	WHSC1L1_-_38239671.23-P1P2	WHSC1L1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGCCGAGGGGGCTGTGCAC (SEQ ID NO: 1986)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGCCGAGGGGGCTGTGCACgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3559)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGTGCACAGCCCCCTCGGCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5132)	1	WHSC1L1_+_38239708.23-P1P2	WHSC1L1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTCCTCAGTGCCGGCCGCCA (SEQ ID NO: 1987)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTCCTCAGTGCCGGCCGCCAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3560)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTGGCGGCCGGCACTGAGGACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5133)	1	WHSC1L1_+_38239493.23-P1P2	WHSC1L1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGCGCTGCCGAGTACAAGC (SEQ ID NO: 1988)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGCGCTGCCGAGTACAAGCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3561)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGCTTGTACTCGGCAGCGCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5134)	1	WRN_+_30891350.23-P1P2	WRN	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGAGGCGCCGGCTTGTACT (SEQ ID NO: 1989)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGAGGCGCCGGCTTGTACTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3562)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACAGTACAAGCCGGCGCCTCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5135)	1	WRN_-_30891364.23-P1P2	WRN	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na

【表４１－９１】

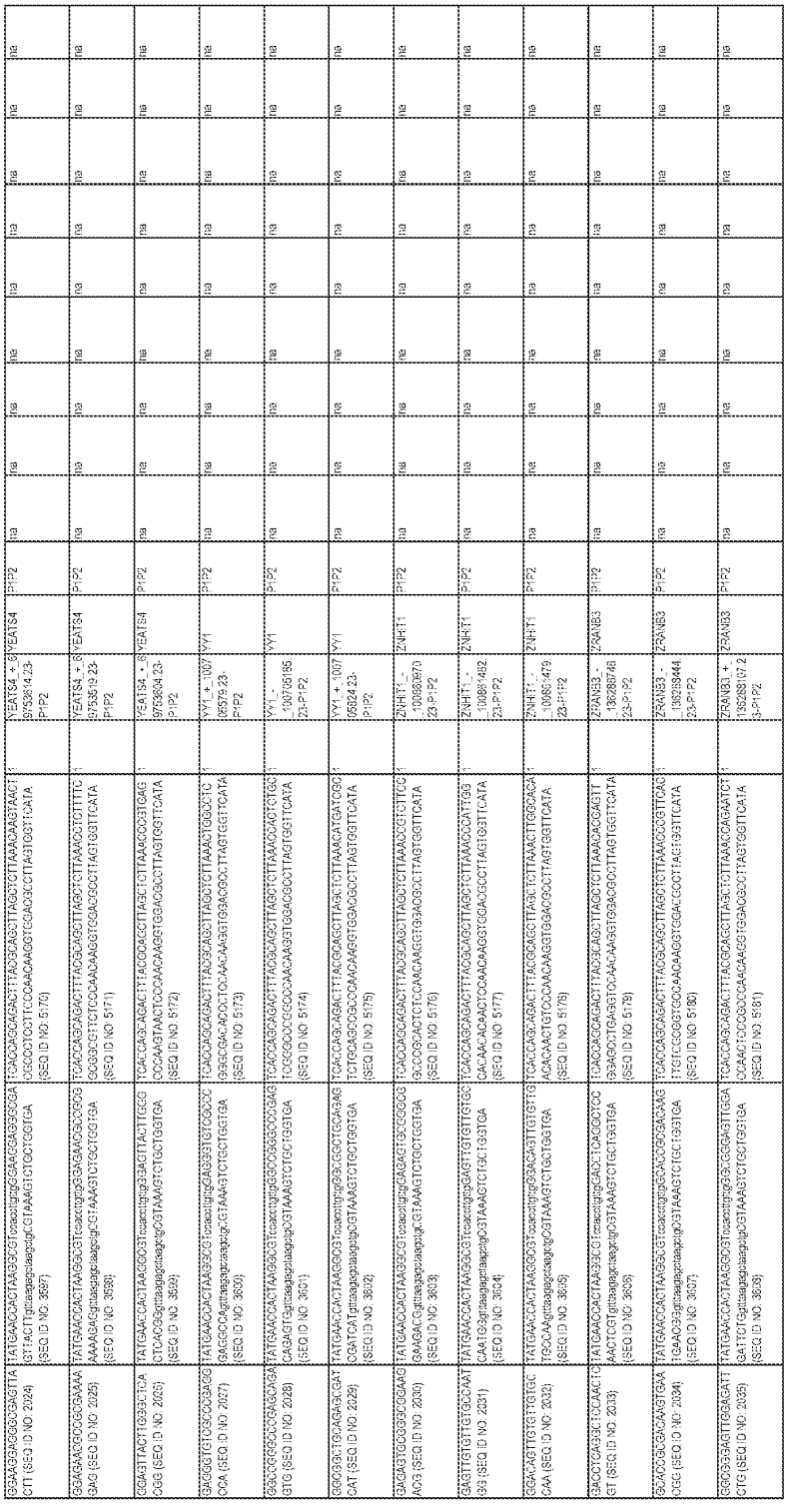


GTAGCAGTATAGATACOC (SEQ ID NO: 1990)	TATGAAGCACTAAGTCTccaacttgtgGTAGCACTATAGAT	ACCOCtgattaagtaagtaaggtgCGTAAAGTCGTCGCTGA	TCTATAGTGCTACCAACAAGGTCGACGCCGCTTAGTGCTCATA (SEQ ID NO: 5136)	TCACCAGCAGAGTTTAGCAGCTTAGCTCTTAAACCCGGGTA	WRN_+_309 81527.23-P1P2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGACATGAGGATCCCGT (SEQ ID NO: 1991)	TATGAACCACTAAGTCTccaacttgtgGTAGCACTATAGTGC	CCGTCGTCgattaagtaagtaaggtgCGTAAAGTCTCGCTGA	GAATCGTCATGTCCCCAACAAGGTCGAGCGCCTTAGTGCTCATA (SEQ ID NO: 5137)	TCACCAGCAGAGTTTAGCAGCTTAGCTCTTAAACCAGAGCCG	XAB2_-_7694229.23-P1P2	P1P2	na	XAB2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
CGACTCACGCAGCACAAG (SEQ ID NO: 1992)	TATGAACCACTAAGTCTccaacttgtgGTAGCACTATAGTGC	CAAGGTCgattaagtaagtaaggtgCGTTAAAGTCTCGCTGGTGA	CTTCGTGAGTCCCAACAAGGTCGAGCGCCTTAGTGCTCATA (SEQ ID NO: 5138)	TCACCAGCAGAGTTTAGCAGCTTAGCTCTTAAACCAGACCTTGT	XAB2_-_7694376.23-P1P2	P1P2	na	XAB2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTCCGTGTCTCTCGCCCA (SEQ ID NO: 1993)	TATGAACCACTAAGTCTccaacttgtgGTCCGTCTCTCTGG	TCCATTAgattaagtaagtaaggtgCGTAAAGTCTCGCTGGTGA	TCACCAGCAGAGTCTTAGCAGCTTAGCTCTTAAACTAATGGG (SEQ ID NO: 5139)	TCACCAGCAGAGTTTAGCAGCTTAGCTCTTAAACCAGCCAT	XAB2_-_7694218.23-P1P2	P1P2	na	XAB2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGTGGGCCAGAGATGG (SEQ ID NO: 1994)	TATGAACCACTAAGTCTccaacttgtgGAGTGGCCCAGAG	ATCCCGCgattaagtaagtaaggtgCGTAAAGTCTCGCTGGTGA	CTCTGGCCCAGTCCCAACAAGGTCGAGCGCCTTAGTGCTCATA (SEQ ID NO: 5140)	TCACCAGCAGAGTTTAGCAGCTTAGCTCTTAAACCCGCCAT	XPA_+_1004 59564.23-P1P2	XPA	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCTCGGAGTGGGCCAAG (SEQ ID NO: 1995)	TATGAACCACTAAGTCTccaacttgtgGCCTCGGAGTGGG	CCAAGAGgattaagtaagtaaggtgCGTTAAAGTCTCGCTGGTGA	TCACCAGCAGAGCTTAGCTCAGCAGCTTAAGCTCTCTGGCT (SEQ ID NO: 5141)	TCACCAGCAGAGTTTAGCAGCTTAGCTCTTAAACTCTCTGGCT	XPA_+_1004 59270.23-P1P2	XPA	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTGCAGTAGGTCCTCTCGT (SEQ ID NO: 1996)	TATGAACCACTAAGTCTccaacttgtgGGCAGTAGGTCCTCT	CCGCGAGTgattaagtaagtaaggtgCGTTAAAGTCTCTGGTGA	TCACCAGCAGAGTCTTAGCTCAGCAGCTTAAGCACTTCCGA (SEQ ID NO: 5142)	TCACCAGCAGAGTTTAGCAGCTTAGCTCTTAAACACTTCCGA	XPA_+_1004 59420.23-P1P2	XPA	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCAGGGCGGGAGTCCAAG (SEQ ID NO: 1997)	TATGAACCACTAAGTCTccaacttgtgGCAGGGCGGGAGT	CCACAGCgattaagtaagtaaggtgCGTAAAGTCTCGCTGGTGA	TCACCAGCAGAGTTTAGCAGCTTAGCTCTTAAACCGTCTGG (SEQ ID NO: 5143)	TCACCAGCAGAGTTTAGCAGCTTAGCTCTTAAACCGTCTGG	XPC_+_1421 9886.23-P1	XPC	P1	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCACAGACAAGGAAACATG (SEQ ID NO: 1998)	TATGAACCACTAAGTCTccaacttgtgGCCACAGACAAGGAA	CATGGCTgattaagtaagtaaggtgCGTAAAGTCTCGCTGGTGA	TCACCAGCAGAGCTTTAGCTCTTAAACAGCCATGTT (SEQ ID NO: 5144)	XPC_+_1421 5059.23-P1	XPC	P1	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTGCGCAGGTTCGTCGTC (SEQ ID NO: 1999)	TATGAAGCACTAAGTCTccaacttgtgGTGCGCAGGTTCGC	GTCCCCGgattaagtaagtaaggtgCGTTAAAGTCTCGCTGGTGA	TCACCAGCAGAGTCTTAGCTCAGCAGCTTAAGCCCGCGAC (SEQ ID NO: 5145)	XPC_-_14220337.23-P1	XPC	P1	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCTGTGTAAAGACCACAG (SEQ ID NO: 2000)	TATGAACCACTAAGTCTccaacttgtgGCTGTGTAAAGACCC	ACACGGAgattaagtaagtaaggtgCGTAAAGTCTCGCTGGTGA	CTCTTTACACAGCCCAACAAGGTCGAGCCCGCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5146)	XPC_-_14212071.23-P2	XPC	P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGTCCGTGTGTAAAGACCC (SEQ ID NO: 2001)	TATGAACCACTAAGTCTccaacttgtgGGTCCGTCTGTGTAAA	GACCACgattaagtaagtaaggtgCGTAAAGTCTCGCTGGTGA	TCACCAGCAGAGTCTTAGCTCAGCAGCTTAGCTCTTAAACGTGGTCTTT (SEQ ID NO: 5147)	XPC_-_14172697.2-P2	XPC	P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTTAGCTTGAATGCAACA (SEQ ID NO: 2002)	TATGAACCACTAAGTCTccaacttgtgGTTAGCTTGAATGCC	AACACTgttaagtaggctaagttgCGTAAAGTCTCGCTGGTGA	TCACCAGCAGAGCTTAGCTCAGCAGCTTAGCTCTTAAACAGTGTTCC (SEQ ID NO: 5148)	XPC_+_1421 21594.23-P2	XPC	P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGCTGCTGCAGGAGCACG (SEQ ID NO: 2003)	TATGAACCACTAAGTCTccaacttgtgGGCTGCTGCAGGGA	GCACGAGgattaagtaagtaaggtgCGTAAAGTCTCGCTGGTGA	TGACCAGCAGAGCTTCAGCAGCTTAAGCTGTCAGTGTGTT (SEQ ID NO: 5149)	XRCC1_-_44079682.2-P1P2	XRCC1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGTAGAGATATGGGGGTCC (SEQ ID NO: 2004)	TATGAACCACTAAGTCTccaacttgtgGTAGAGATATGGGG	GTCCGATgattaagtaagtaaggtgCGTTAAAGTCTCGCTGGTGA	TCACCAGCAGAGTCTTTAGCTCAGCAGCTTAAGCTCTGGAC (SEQ ID NO: 5150)	XRCC1_-_44079682.2-P1P2	XRCC1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTTCTTCCACAACACCAAT (SEQ ID NO: 2005)	TATGAACCACTAAGTCTccaacttgtgGTTCTTCCACAACAC	CAATCCGgattaagtaagtaaggtgCGTTAAAGTCTCGCTGGTGA	TCACCAGCCAGAGTTTAGCAGCTTAAGCTGTCAGTGTGTTCATA (SEQ ID NO: 5151)	XRCC1_+_44079643.23-P1P2	XRCC1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGTCTCTCGCCACTTGGT (SEQ ID NO: 2006)	TATGAACCACTAAGTCTccaacttgtgGAGTCTCTCGCCACT	TGGTCGAgattaagtaagtaaggtgCGTTAAAGTCTCGCTGGTGA	TCACCAGCAGAGCTTTAGCAGCTTAGCTCTTAAACCTTCAGCAA (SEQ ID NO: 5152)	XRCC2_+_152973732.23-P1P2	XRCC2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na

【表４１－９２】

GGATGTGTAGTGCCTTCCAT (SEQ ID NO: 2007)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGATGTGTAGTGCCTTCCATgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3580)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACATGGAAGGCACTACACATCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5153)	1	XRCC2_+_152373143.23-P1P2	XRCC2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCACTACACATCGCCCCGA (SEQ ID NO: 2008)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCACTACACATCGCCCCGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3581)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCGGGGCGATGTGTAGTGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5154)	1	XRCC2_-_152373174.23-P1P2	XRCC2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCCGAGAGGAGCAGGACGG (SEQ ID NO: 2009)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCCGAGAGGAGCAGGACGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3582)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCGTCCTGCTCCTCTCGGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5155)	1	XRCC3_+_104181786.23-P1P2	XRCC3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCGGAACCCGCGGGAGGTG (SEQ ID NO: 2010)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCGGAACCCGCGGGAGGTGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3583)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCACCTCCCGCGGGTTCCGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5156)	1	XRCC3_+_104181754.23-P1P2	XRCC3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGAGTGCGGAACCCGCGGG (SEQ ID NO: 2011)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGAGTGCGGAACCCGCGGGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3584)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCCGCGGGTTCCGCACTCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5157)	1	XRCC3_+_104181759.23-P1P2	XRCC3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGGAAGTAGAGTCACGGAG (SEQ ID NO: 2012)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGGAAGTAGAGTCACGGAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3585)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTCCGTGACTCTACTTCCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5158)	1	XRCC4_-_82373434.23-P1P2	XRCC4	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAGGTAGGATCCGGAAGTG (SEQ ID NO: 2013)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGAGGTAGGATCCGGAAGTGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3586)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCACTTCCGGATCCTACCTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5159)	1	XRCC4_-_82373452.23-P1P2	XRCC4	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGATACCGGAAGTAGAGTCA (SEQ ID NO: 2014)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGATACCGGAAGTAGAGTCAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3587)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTGACTCTACTTCCGGTATCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5160)	1	XRCC4_-_82373429.23-P1P2	XRCC4	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCACCATGTTGCCGGTCCTC (SEQ ID NO: 2015)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCACCATGTTGCCGGTCCTCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3588)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGAGGACCGGCAACATGGTGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5161)	2	XRCC5_+_216974143.23-P1P2	XRCC5	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCGCTTTGGTCGCTTCTTCC (SEQ ID NO: 2016)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCGCTTTGGTCGCTTCTTCCgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3589)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGGAAGAAGCGACCAAAGCGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5162)	2	XRCC5_+_216974121.23-P1P2	XRCC5	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGACCAAAGCGCCTGAGGAC (SEQ ID NO: 2017)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGACCAAAGCGCCTGAGGACgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3590)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACGTCCTCAGGCGCTTTGGTCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5163)	2	XRCC5_-_216974154.23-P1P2	XRCC5	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GATAACGGCCCGCTTACCTT (SEQ ID NO: 2018)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGATAACGGCCCGCTTACCTTgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3591)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACAAGGTAAGCGGGCCGTTATCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5164)	2	XRCC6_+_42017343.23-P1P2	XRCC6	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCCCGCTTACCTTTGGCGCA (SEQ ID NO: 2019)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGCCCGCTTACCTTTGGCGCAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3592)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTGCGCCAAAGGTAAGCGGGCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5165)	2	XRCC6_+_42017336.23-P1P2	XRCC6	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GTCCCTGCGCCAAAGGTAAG (SEQ ID NO: 2020)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGTCCCTGCGCCAAAGGTAAGgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3593)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACCTTACCTTTGGCGCAGGGACCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5166)	2	XRCC6_-_42017356.23-P1P2	XRCC6	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCACCGGCCCGGGAGGGAA (SEQ ID NO: 2021)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCACCGGCCCGGGAGGGAAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3594)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTTCCCTCCCGGGCCGGTGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5167)	1	YBX3_-_10875981.23-P1P2	YBX3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCGGCGCACCGGCCCGGGA (SEQ ID NO: 2022)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGCGGCGCACCGGCCCGGGAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3595)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTCCCGGGCCGGTGCGCCGCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5168)	1	YBX3_-_10875976.23-P1P2	YBX3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGGCTGGGCCCGCCCCACTA (SEQ ID NO: 2023)	TATGAACCACTAAGGCGTccaccttgttgGGGCTGGGCCCGCCCCACTAgtttaagagctaagctgCGTAAAGTCTGCTGGTGA (SEQ ID NO: 3596)	TCACCAGCAGACTTTACGCAGCTTAGCTCTTAAACTAGTGGGGCGGGCCCAGCCCCAACAAGGTGGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5169)	1	YBX3_-_10875418.23-P1P2	YBX3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na

【表４１－９３】



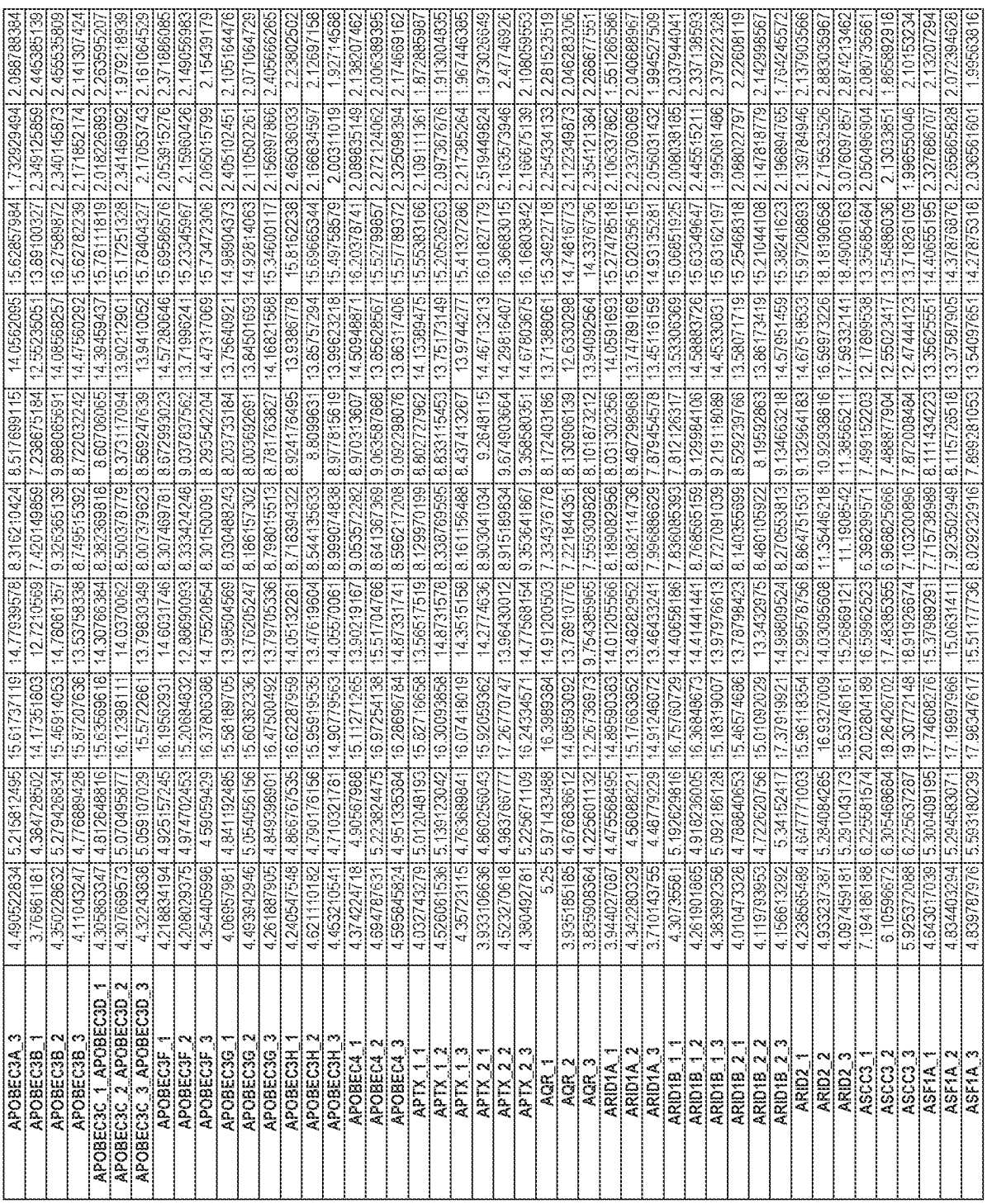
GGAAGGAGCGGCGAGGTTA CTT (SEQ ID NO: 2024)	TATGAACCACTAAGGCGAGTT GTTACTTgttaagacgtaagcgtgCGTAAAGTCGTGGTGGTGA (SEQ ID NO: 3597)	TCACCAGCAGAGCTTAGCAGCGTTAAACAAAGTAACT CGCGCGTCGTTCCGAAACAAGGTCGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5170)	YEAT54_+_ 97538114.23-P1P2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGAGAACGTGCGCGAAAA GAG (SEQ ID NO: 2025)	TATGAACCACTAAGGCGTTcaacctgtgGAGAACGACGCGCG AAAAAGACgttaagacgtaagcgtgCGTAAAGTCGTCGTGGTGA (SEQ ID NO: 3598)	TCACCAGCAGAGCTTAGCAGCGTTAAGCTGTTAAACGTGTTTTC GCGGGCGTTGTCCGCAACAAGGTCGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5171)	YEAT54_+_ 97538119.23-P1P2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
CGAGTTACTTGGGCTCA CGG (SEQ ID NO: 2026)	TATGAACCACTAAGGCGTTcaacctgtgGAAGTTACTTCGCG CTCAACGGgttaagacgtaagcgtgCGTAAAGTCGTCGTGGTGA (SEQ ID NO: 3599)	TCAACCAGCAGAGCTTCACGCAGCGTTAAGCTGTTAAACCGCGTGAG CCCAAGTAACTCCCAACAAGGTCGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5172)	YEAT54_+_ 97538304.23-P1P2	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGGGGTGTCGCGCGAAGG CCA (SEQ ID NO: 2027)	TATGAACCACTAAGGCGTTcaacctgtgGAGGGTGTCGCGCC GAGGCGCAgttaagacgtaagcgtgCGTAAAGTCGTCGTGGTGA (SEQ ID NO: 3600)	TCACCAGCAGCAGAGCTTACGCAGCGTTAAGCTGTTAAACTGGGCCTC GGAGGCGACACCCTCCAACAAGGTCGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5173)	YY1_+_1007 05579.23-P1P2	YY1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCCGTGGGCCCGAGCAGA GTG (SEQ ID NO: 2028)	TATGAACCACTAAGGCGTTcaacctgtgGGCCGGGCCGAGG CAGAGTGTgttaagacgtaagcgtgCGTAAAGTCGTCGTGGTGA (SEQ ID NO: 3601)	TCACCAGCAGAGCTTAGCAGCGTTAAGCTGTTAAACCACTCTGC TCGCGCCCCGCCCAACAAGGTCGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5174)	YY1_+_ 100706185 .23-P1P2	YY1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCGGTGTGGAGAGTCAT CAT (SEQ ID NO: 2029)	TATGAACCACTAAGGCGTTcaacctgtgGGAGCGGCTCGCAGAG TCATCATgttaagacgtaagcgtgCGTAAAGTCGTCGTGGTGA (SEQ ID NO: 3602)	TCACCAGCAGAGCTTACGCAGCGTTAAGCTGTTAAACATCATCGTGC TCATGCAGCCGCACCCAACAAGGTCGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5175)	YY1_+_1007 05824.23-P1P2	YY1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGAGGTGCGGGGCGGAAG AAG (SEQ ID NO: 2030)	TATGAACCACTAAGGCGTTcaacctgtgGAGACTGCGGCGCG GAAGAACGgttaagacgtaagcgtgCGTAAAGTCGTCGTGGTGA (SEQ ID NO: 3603)	TCACCAGCAGCAGAGCTTACGCAGCGTTAAGCTGTTAAACCGTCTTCG GCCCGCACTCTCCAACAAGGTCGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5176)	ZNHIT1_-_ 100803870 .23-P1P2	ZNHIT1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GAGTTTGTTGTTGCCAAT GG (SEQ ID NO: 2031)	TATGAACCACTAAGGCGTTcaacctgtgGAGTTGTTGTTGCC CAATGGgttaagacgtaagcgtgCGTAAAGTCGTCGTGGTGA (SEQ ID NO: 3604)	TCACCAGCAGCAGAGCTTACGCAGCGTTAAGCTGTTAAACCCAATTGG GACACACAACTCCAACAAGGTCGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5177)	ZNHIT1_-_ 100851462 .23-P1P2	ZNHIT1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGACAGTTGTGTTGTGCC CAA (SEQ ID NO: 2032)	TATGAACCACTAAGGCGTTcaacctgtgGGACAGTTGTGTTG TGCCAAgttaagacgtaagcgtgCGTAAAGTCGTCGTGGTGA (SEQ ID NO: 3605)	TCACCAGCAGAGCTTACGCAGCGTTAAGCTGTTAAACTTGGCACAG ACACACAACTGTCCCAACAAGGTCGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5178)	ZNHIT1_-_ 100851479 .23-P1P2	ZNHIT1	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGACGTCGAGGCTGCAACTG GT (SEQ ID NO: 2033)	TATGAACCACTAAGGCGTTcaacctgtgGACGCTCGAGGCTGC AACTCGTgttaagacgtaagcgtgCGTAAAGTCGTCGTGGTGA (SEQ ID NO: 3606)	TCACCAGCAGCAGAGCTTACGCAGCGTTAAGCTGTTAAACACGAGTT GGAGGCGTGAGGTCCAACAAGGTCGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5179)	ZRANB3_-_ 136288748 .23-P1P2	ZRANB3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GCACCGCGACAAGTGAA CGG (SEQ ID NO: 2034)	TATGAACCACTAAGGCGTTcaacctgtgGCACCGCGACAAG TTGAACGGgttaagacgtaagcgtgCGTAAAGTCGTCGTGGTGA (SEQ ID NO: 3607)	TCACCAGCAGCAGAGCTTACGCAGCGTTAAGCTGTTAAACCGCGTTCAC TTGTTCCGCGGTCGCCAACAAGGTCGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5180)	ZRANB3_+_ 136289444 .23-P1P2	ZRANB3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
GGCGGGGAGTTGGAGATT CTG (SEQ ID NO: 2035)	TATGAACCACTAAGGCGTTcaacctgtgGGAGTTGGAGATT GATTCTgttaagacgtaagcgtgCGTAAAGTCGTCGTGGTGA (SEQ ID NO: 3608)	TCACCAGCAGAGCTTACGCAGCGTTAAGCTGTTAAACCAGAATCT CCAAGTCCCGGCCCAACAAGGTCGACGCCTTAGTGGTTCATA (SEQ ID NO: 5181)	ZRANB3_+_ 136289107.23-P1P2	ZRANB3	P1P2	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na

【表４２－１】

表６

修復配列スクリーンにおける意図された+6 Gから C編集を有する配列決定リード%												
CRISPRi_sgRNA	K562 PE2 rep1	K562 PE2 rep2	K562 PE3+50 rep1	K562 PE3+50 rep2	HeLa PE2 rep1	HeLa PE2 rep2	HeLa PE3+50 rep1	HeLa PE3+50 rep2	HeLa PE3-50 rep1	HeLa PE3-50 rep2
ABRAXAS1_1	4.213310184	4.968478382	15.81769298	13.57270033	8.425552621	8.510655136	14.10582728	15.33232628	2.159470993	2.219974716
ABRAXAS1_2	4.200789601	4.769450073	16.33515095	13.88144765	8.287935769	8.826508808	13.90054067	15.94640646	2.023478436	2.185041705
ABRAXAS1_3	4.960189818	5.092866827	16.50551632	15.32124618	8.551238175	9.425665469	13.68919829	15.53391933	2.068269716	2.312933301
ACTL6A_1	4.975693452	6.671449067	20.30449827	19.03016164	8.850735057	8.450632395	13.89806766	15.80386701	2.038010664	2.020325327
ACTL6A_2	6.981806366	7.509400374	23.44918237	21.04284396	8.748845633	8.703612621	13.8857864	15.36776097	2.058519072	1.837442296
ACTL6A_3	6.876183657	7.950525114	24.71466198	22.84283738	8.819497437	9.20431109	13.77210565	17.24247097	2.666683044	2.265589091
ACTR5_1	4.942822435	5.695665925	17.36254955	15.50564454	6.939668646	7.125763267	11.12456262	11.44697011	1.301423607	1.46265947
ACTR5_2	5.189745659	5.797917253	18.06768601	15.32659105	6.162155407	6.801897963	11.07941871	12.08590778	1.566046746	1.312169312
ACTR5_3	4.272697571	5.681364842	17.58672284	14.8382164	7.596717987	7.79707657	12.16855773	13.6221388	1.877992015	1.693859568
ACTR8_1	5.976114803	6.431389427	20.2347884	18.06904797	7.658589805	8.044996691	12.66664309	13.90093882	1.872390397	1.403813393
ACTR8_2	6.363266505	6.76849325	20.54085207	18.50177069	7.166126618	7.006941811	11.7836441	12.81726879	1.806502889	1.671742252
ACTR8_3	6.176417122	6.487348756	20.15458557	17.6063603	7.053032548	7.246166044	12.23555469	13.10499337	1.91007611	1.857338137
AICDA_1	4.444412284	5.059916892	15.62242617	13.83301668	9.00712654	9.209725435	13.72161982	15.71105717	2.086261228	2.156264823
AICDA_2	4.232903908	4.939801223	15.74766852	14.64574339	8.360723898	9.006266152	13.93234085	14.95615663	2.253644872	2.117518146
AICDA_3	4.229195089	5.149808852	16.65204066	14.18223437	8.381555154	8.59031312	13.69251328	15.64045393	2.201483426	2.179608213
ALKBH2_1	4.291806075	4.588767936	15.72361706	13.08856998	6.688637893	7.240132864	11.90354497	13.46530373	1.523449466	1.628202341
ALKBH2_2	3.864307917	4.600497963	14.39273685	12.91034483	6.788484965	6.752370655	11.19984441	13.29425602	1.687355711	1.731005472
ALKBH2_3	3.747244673	4.637762763	15.07660447	14.00259457	6.449735969	6.606814371	11.56047168	12.16798473	1.620630345	1.868883682
ALKBH3_1	4.081844424	4.68310249	15.26041665	13.5803842	8.733750602	8.881180407	14.3411426	15.62164941	2.192977454	2.03410006
ALKBH3_2	4.325463221	4.724403492	15.34089138	14.70515506	8.616054402	8.8253276	14.41863691	14.97357855	2.088866846	1.988784194
ALKBH3_3	3.905400278	4.704639916	15.06308688	14.63834463	8.46051541	8.493350341	14.07673895	15.86838932	2.531503308	2.014432405
ALYREF_1	4.612957624	4.956001731	15.64563721	13.74276676	8.203616597	8.422763845	13.59607528	15.14332756	2.273339463	2.129975921
ALYREF_2	4.816739222	4.907265672	16.03588694	14.26701788	7.239578788	7.484076433	13.02493346	14.09951053	2.031311337	1.846864623
ALYREF_3	4.868778281	5.373134328	16.08849643	14.71949545	7.126537096	7.513622647	12.52320071	14.3748479	1.767442652	2.020941642
APEX1_1	4.361202465	5.140910016	16.56543429	14.53601338	8.659856182	8.589404865	14.53996638	16.02200953	2.330065769	2.090021976
APEX1_2	4.357098931	5.26057554	15.75612364	14.37785352	8.659725951	8.617963635	14.37610323	15.82157137	1.865857872	1.782804089
APEX1_3	4.401026773	5.271044362	15.74321585	14.89524225	7.90419991	8.356279876	13.38967851	14.93339415	2.191465769	2.096292925
APEX2_1	4.013923063	4.902403427	16.02529849	13.17783272	8.442799076	8.865992999	14.18664241	15.31340075	2.07540611	1.966208718
APEX2_2	4.643287176	4.816139038	16.93696573	14.78079962	9.009792697	9.25354814	14.40300816	15.21730882	2.151751343	1.987540788
APEX2_3	4.439330312	5.155698313	16.35855135	13.59423111	8.320872886	8.762881105	14.39416221	15.23240669	1.969789442	2.034296225
APLF_1	4.131870314	4.507293987	15.80009769	14.32931456	8.079451755	8.434003786	13.83778745	15.73508047	2.398023594	2.162063953
APLF_2	4.264840563	5.018846761	15.90878661	15.26094982	8.641028933	8.786307981	14.22513195	16.35307858	2.456476387	2.149504108
APLF_3	4.457435581	4.960436698	16.55230666	14.70051578	8.635312574	8.279020087	14.05517083	15.53472915	2.189113481	2.038399001
APOBEC1_1	4.272839969	5.008984158	15.71959905	13.83452162	8.274293411	8.773935172	13.94246817	15.00419922	2.261754892	2.127911101
APOBEC1_2	4.324437907	4.522572699	17.69791961	14.11416269	8.460317971	8.774979605	13.56102798	15.70135065	1.870415329	1.893280902
APOBEC1_3	4.127040038	4.58531632	17.69771885	15.35839517	8.704169586	8.426441027	13.53622028	15.09055798	2.173115716	1.819639944
APOBEC2_1	4.060308405	4.581092663	15.40528545	14.29789638	8.014248825	8.234805675	14.45733417	15.39883643	2.326167664	1.990986365
APOBEC2_2	3.785581272	4.819406236	14.76805464	14.2220824	8.864319748	8.670270761	14.99008794	15.35688233	2.603616691	2.113344942
APOBEC2_3	4.481199491	5.067140633	16.41780997	13.66078913	8.970849498	9.221794048	14.22361606	15.22454572	2.093412052	1.98445635
APOBEC3A_1	4.111172103	4.682566562	15.46126277	14.47460179	8.669331738	8.404532855	13.66111862	14.73805326	2.362195452	2.210654661
APOBEC3A_2	4.532344458	4.932850742	15.70525032	14.30145034	8.503513976	8.767127725	13.82225114	15.18586936	2.140180926	2.38740456

【表４２－２】



APOBEC3A_3	4.490522834	5.215812495	15.61737119	14.77939578	8.316210424	8.517699115	14.0562095	15.62857984	1.732929494	2.098788384
APOBEC3B_1	3.76861181	4.384728502	14.1736183	12.7210569	7.420149859	7.238675184	12.55235051	13.89100327	2.349125859	2.445385139
APOBEC3B_2	4.350228632	5.279426834	15.46914053	14.76061357	9.326565139	9.898065591	14.08568257	16.27589872	2.340145873	2.455535809
APOBEC3B_3	4.11043247	4.776889429	15.87207636	13.53758338	8.749515392	8.722032242	14.47560292	15.62782239	2.171852174	2.141307424
APOBEC3C_1_APOBEC3D_1	4.305863347	4.812648816	15.63569616	14.30766384	8.382369816	8.60706065	14.3945437	15.76111819	2.018226893	2.263595207
APOBEC3C_2_APOBEC3D_2	4.307669573	5.070495877	16.12398111	14.0370062	8.500378779	8.373117094	13.90212901	15.17251328	2.341469092	1.979218939
APOBEC3C_3_APOBEC3D_3	4.32243636	5.059107039	15.5722661	13.79630349	8.007379623	8.569247639	13.9410052	15.7640327	2.17053743	2.161064539
APOBEC3F_1	4.218834194	4.925157245	16.19562931	14.6031746	8.307469781	8.672993023	14.57280646	15.69586576	2.053915276	2.371886985
APOBEC3F_2	4.208029375	4.974702453	15.20684332	12.886900093	8.333424246	9.037837562	13.71996241	15.23345967	2.15960426	2.149056983
APOBEC3F_3	4.3544005996	4.590594429	16.37806386	14.755209854	8.301500091	8.293542204	14.47317069	15.73472306	2.065015799	2.15439179
APOBEC3G_1	4.06857981	4.841192485	15.58189705	13.98504569	8.030488243	8.203733184	13.75640921	14.98904373	2.405102451	2.105164476
APOBEC3G_2	4.493842946	5.054056196	15.60382336	13.76205247	8.166157302	8.003692691	13.84501693	14.92814063	2.110502261	2.071064729
APOBEC3G_3	4.261887905	4.949396901	16.4750492	13.79705336	8.798015513	8.781763827	14.168215686	15.34600117	2.156997866	2.405666265
APOBEC3H_1	4.240547548	4.866767535	16.62287959	14.05132261	8.716394322	8.924176495	13.93867778	15.8162238	2.465036033	2.23602502
APOBEC3H_2	4.621110182	4.790176166	15.95919535	13.47619604	8.544135633	8.8099631	13.85757294	15.59665344	2.166634597	2.12697158
APOBEC3H_3	4.453210541	4.710321761	14.90779563	14.0557006	8.999074838	8.977815619	13.99623218	15.49758579	2.003110191	1.927145668
APOBEC4_1	4.374224718	4.90567966	15.11271265	13.90219167	9.053572282	8.970313607	14.50948871	16.20378741	2.086835149	2.138207462
APOBEC4_2	4.694787631	5.223824475	16.97254138	15.51704766	8.641367369	9.063587868	13.85628567	15.52799657	2.272124062	2.006389395
APOBEC4_3	4.595645824	4.951335384	16.28696784	14.87331741	8.596217208	9.092298076	13.86317406	15.57789372	2.325098394	2.174669162
APTX_1_1	4.032743279	5.012048193	15.82716658	13.56517519	8.129970199	8.802727962	14.13689475	15.55383166	2.109111361	1.872885987
APTX_1_2	4.526061536	5.139123042	16.30093858	14.8731576	8.338769595	8.833115453	13.75173149	15.20526263	2.097367676	1.913004835
APTX_1_3	4.35723115	4.763689841	16.074180019	14.35155156	8.161156488	8.437413267	13.9744277	15.41327286	2.217385264	1.967446385
APTX_2_1	3.933106636	4.860256043	15.92059362	14.2774636	8.903041034	9.26481115	14.46713213	16.01827179	2.519449824	1.973026649
APTX_2_2	4.523270618	4.983766777	17.26770747	13.96430012	8.915189634	9.674803664	14.29816407	16.36630015	2.163573946	2.47746926
APTX_2_3	4.380492781	5.225671109	16.24334571	14.77568154	9.353641867	9.358580351	14.67803675	16.16803842	2.166675138	2.108059553
AQR_1	5.25	5.971433498	16.3989364	14.912005903	7.334376778	8.172403166	13.71368061	15.34922718	2.254334133	2.281523519
AQR_2	3.935185185	4.676836612	14.085930922	13.76810776	7.221844351	8.130906139	12.6330298	14.74816773	2.122349873	2.046283206
AQR_3	3.835908364	4.225601132	12.26736973	9.754385965	7.559309826	8.101873212	13.94092564	14.3376736	2.354121364	2.268677551
ARID1A_1	3.944027687	4.475568495	14.885900363	14.01205566	8.189082956	8.031302356	14.0591693	15.27478518	2.106337862	1.551266596
ARID1A_2	4.342280329	4.560883221	15.17663652	13.46282952	8.082114736	8.467298568	13.74789169	15.02035615	2.233706069	2.040688967
ARID1A_3	3.710143755	4.467779229	14.912460772	13.46433241	7.996886629	7.879454578	13.45116159	14.93135281	2.056031432	1.994527509
ARID1B_1_1	4.30735661	5.192629816	16.75760729	14.406581186	7.836085393	7.812126317	13.53306369	15.06851925	2.098038165	2.037944941
ARID1B_1_2	4.261901605	4.918236005	16.36848673	14.41441441	8.768565159	9.129994106	14.58883726	15.63349647	2.445515211	2.337136593
ARID1B_1_3	4.383892358	5.092186128	15.183190077	13.97976613	8.727091039	9.219118089	14.45330831	15.83162197	1.995061486	2.379222328
ARID1B_2_1	4.010473328	4.788840653	15.46574686	13.78798423	8.140355899	8.529239768	13.58077119	15.25468318	2.088022797	2.22608119
ARID1B_2_2	4.119783953	4.722620756	15.01092029	13.3432675	8.480105922	8.19592863	13.86173419	15.21044108	2.147818779	2.142898567
ARID1B_2_3	4.15661329	5.34152417	17.37919921	14.98809524	8.270553813	9.134663218	14.57951459	15.38241623	2.196894765	1.764245572
ARID2_1	4.238565489	4.947771003	15.96118354	12.99578756	8.864751531	9.132964183	14.67518533	15.97208693	2.139784946	2.137903566
ARID2_2	4.933237357	5.284084265	16.93270091	14.03095608	11.35446218	10.92938616	16.59973226	18.18190658	2.715532526	2.883035967
ARID2_3	4.097459181	5.291043173	15.53746161	15.26869121	11.19085421	11.38565211	17.59332141	18.49006163	3.076097857	2.874213462
ASCC3_1	7.194186188	6.225581574	20.02804189	16.59962523	6.396299571	7.499152203	12.17899538	13.35685464	2.050496904	2.080735661
ASCC3_2	6.10596672	6.305468684	18.26426702	17.48385355	6.966825666	7.488877904	12.55023417	13.54886036	2.13033851	1.865892916
ASCC3_3	5.925372088	6.225637287	19.30772148	18.91926574	7.103200896	7.872008484	12.47444123	13.71826109	1.996550046	2.10153234
ASF1A_1	4.643017039	5.300409195	17.74608276	15.37989291	7.715738988	8.111434223	13.35625561	14.40655195	2.327686707	2.13207294
ASF1A_2	4.834403294	5.294583071	17.19697966	15.06314111	7.923502949	8.115726516	13.37587905	14.37876876	2.265865628	2.072394628
ASF1A_3	4.839787976	5.583180239	17.98347617	15.51177736	8.029232916	7.899281053	13.54097651	14.27875316	2.036561601	1.995638316

【表４２－３】

ATM_1	4.540134749	5.225741109	18.15027471	14.84916144	8.415290195	8.614532075	14.16120606	14.95188097	3.117240951	2.539071835
ATM_2	4.515911657	4.992240855	17.76283579	15.04780409	8.418844687	8.050911282	13.98093736	15.4516471	2.439966741	2.470302596
ATM_3	4.088291539	4.663480257	17.7401953	15.26877196	7.976754516	8.171072814	13.79359329	15.69870412	3.27451679	3.151573263
ATP13A2_1	3.991159606	4.41628107	18.07362454	13.25577158	7.626603133	7.963743198	13.88478731	15.37845938	2.441132139	1.862459522
ATP13A2_2	4.328758145	5.026994674	15.63120666	13.72342143	8.515536368	8.836959854	14.31506604	15.26719567	2.201292879	2.069545504
ATP13A2_3	4.677242668	5.306670298	16.2077769	14.02923966	8.465809329	8.825656557	13.9555054	15.43881167	2.031314664	2.305350152
ATP13A5_1	4.344795965	4.949062151	15.4140506	13.44629535	8.165041041	8.531467392	13.08834544	15.39781257	2.205346996	2.525735095
ATP13A5_2	4.262384196	5.156301812	16.5149332	14.51722965	8.470112222	8.431163287	14.35712067	14.63245492	2.434089676	2.45599494
ATP13A5_3	6.029761575	5.963285024	17.62386756	17.003587111	8.789958636	9.173322197	14.59096946	16.22339249	2.328879496	2.002649245
ATR_1	6.202739147	6.36737557	15.74902934	14.75114931	9.542488801	9.601596871	14.45153545	16.24439779	2.174600079	2.143193841
ATR_2	5.749285074	6.816118628	15.56127372	13.85841559	8.693897772	9.119236601	14.27142289	15.973165	1.955492332	2.094404979
ATR_3	5.877058294	6.413639131	15.75172049	13.42002601	9.547028134	9.748080217	14.51541415	15.50832938	2.293502599	2.207797412
ATRIP_1	4.72609005	5.736901621	16.98203514	15.10318857	9.157658956	9.859024407	14.59584212	16.23779647	2.279569892	1.946632546
ATRIP_2	4.772571713	5.789295497	16.45450081	15.69165876	8.797342029	8.802068993	13.97954511	15.64385022	2.107586288	1.982133828
ATRIP_3	5.301309622	6.021232537	17.44973174	16.84594198	9.377519673	9.255142869	14.31062637	15.98618142	2.076490393	2.145678516
ATRX_1	5.199345852	5.339556747	18.307222391	17.08620741	9.592498064	9.497943654	15.72768728	17.43364473	2.16130776	2.363097864
ATRX_2	4.860741251	5.329475111	17.4909911	15.79421562	8.23605664	8.805454119	14.39097663	15.92596031	2.446362156	2.625820569
ATRX_3	4.96969697	4.767991479	18.02984722	16.5490075	8.357574895	9.189390213	14.53691811	15.65794701	2.51507951	2.174997067
BABAM1_1	4.287543855	5.219555524	15.84986272	14.715	8.502948366	8.668181913	14.67510034	15.17589627	2.145922747	2.425509263
BABAM1_2	4.472600207	5.153004981	15.84206379	14.31710737	8.386841467	8.833572524	13.86954668	15.22480695	2.356932562	2.228857188
BABAM1_3	4.350087557	4.801655595	15.45318286	13.76866386	8.172820216	8.305714438	14.21620656	15.77954944	1.947678151	2.18840601
BABAM2_1	4.110170211	4.803647725	15.97109842	14.74674186	8.579382077	9.165288729	14.21473804	16.23719166	2.456652174	2.387743333
BABAM2_2	4.764286905	5.285751189	15.91119798	14.62425263	9.013767955	9.169435845	14.88241463	15.78674284	2.478047492	2.183638567
BABAM2_3	4.499447673	5.042589278	16.83134679	15.09662988	8.343632578	8.688554326	14.30036281	15.75075951	2.19002457	2.29777161
BACH1_1	4.390780422	4.723988753	15.527418088	14.04167568	8.693343739	8.711587501	13.69341088	14.98710764	2.169475217	2.312198662
BACH1_2	4.440212469	4.65170775	15.88524046	14.02480146	8.496329178	8.172761183	13.70905034	15.66782241	2.825626625	2.115016618
BACH1_3	4.51125693	5.554337098	16.64835557	14.52811736	8.85503333	9.181880681	14.80200624	15.60528753	2.374812363	2.556130228
BARD1_1	4.158176741	5.295281583	15.98683674	14.69553065	8.991555727	8.464684897	13.94998015	16.06062504	2.408075225	1.633115046
BARD1_2	4.335650559	4.902047378	15.86975954	13.22369832	8.821061991	8.857990224	13.76699565	15.25650065	1.958774211	2.078947964
BARD1_3	4.588784666	4.812632154	15.67102319	14.55503453	8.210256861	8.438431552	14.03317195	15.21277366	2.410888977	2.133138052
BAZ1A_1	5.084745763	5.770744352	16.52888762	15.73035934	8.061003339	8.349356604	13.49916182	15.51047942	2.255512508	2.055144429
BAZ1A_2	4.217926186	4.905352443	15.06144912	14.17266908	8.562539542	8.714494324	12.98646624	15.08588427	2.156143476	2.182690655
BAZ1A_3	4.671175709	5.360578954	16.13452123	14.40330734	8.604391708	8.969134732	13.66272346	14.83568257	2.480669589	2.302118452
BAZ1B_1	4.277872216	4.998095963	15.83328267	14.89857688	8.531392793	8.789278955	14.41163362	15.61887232	2.038654851	2.146007439
BAZ1B_2	4.051678765	4.546443334	15.96627827	14.24989153	8.254805759	8.530979822	13.54538106	15.04795268	2.043480325	2.120636286
BAZ1B_3	4.852099621	5.282260787	16.0003136	13.89261228	8.481839928	8.259624403	14.50424747	15.50943396	2.117455734	1.893047858
BCL11A_1	4.349894019	4.906957142	15.30263683	13.86443741	8.407677937	8.781791143	14.19751112	14.80207063	2.201153492	2.028630556
BCL11A_2	4.351544467	5.214297756	15.84054331	14.34083191	8.525090444	8.947294944	14.06552066	15.57536759	2.291166031	2.163301627
BCL11A_3	4.131842722	4.627802471	15.65239925	13.72166867	8.063477689	8.473289762	13.75142474	15.19329695	2.237938685	2.108439469
BCL11B_1	4.2514305	5.100680437	16.38033023	14.1575187	8.365278792	8.818533711	14.00763972	15.8160491	2.350723136	1.901190685
BCL11B_2	3.975273419	4.938745367	15.79825377	13.78135121	8.526286628	8.791319635	13.90183447	15.31733292	2.267019816	2.002452583
BCL11B_3	4.341626852	5.111397464	16.68802441	14.31477156	8.47551749	8.89491222	14.21180415	15.78704893	2.049320186	2.136008815
BCL7A_1	4.107457031	4.805028766	15.0683104	13.74536343	8.750856995	9.059398269	14.76427039	16.57160194	2.511678016	2.040449012
BCL7A_2	3.69363222	4.185444466	14.66080367	13.70842867	8.207293868	8.376502872	14.49540904	15.65615149	2.193473113	2.316895547
BCL7A_3	4.601509273	5.330725392	17.09605729	14.86620233	9.044869278	9.018831624	14.55592683	16.35778862	2.363931688	2.342610379
BCL7B_1	3.591686658	4.932477732	15.52624531	15.31060784	7.872873431	8.460249085	14.13713967	15.61449561	2.057697566	2.111111111

【表４２－４】

BCL7B_2	4.027381261	5.036612604	15.33530297	14.29849345	9.045624818	8.585545159	14.68183956	16.51347469	2.528724938	2.163717913
BCL7B_3	4.370284322	5.008553853	16.16021436	13.84336481	8.609372248	8.782053141	14.38687636	16.4519896	2.60395928	2.406037129
BCL7C_1	4.2955446	4.626629541	16.16002273	14.90667108	8.283364676	8.262570345	15.25629266	15.69676992	2.323542971	2.164382712
BCL7C_2	4.281210526	4.884199092	16.37649619	13.89449803	8.610872586	8.865769073	14.82956844	16.39625314	2.167917034	2.237823883
BCL7C_3	3.863574053	4.630397722	15.86809984	13.91142174	7.233194194	7.33733594	13.35409853	15.35792015	2.105877589	1.802677685
BCLAF1_1	4.348291579	5.28244574	16.97582275	14.01118867	7.678238893	8.37485172	13.22975604	14.73492685	2.115461244	2.154261342
BCLAF1_2	4.154378548	4.808617115	15.20506088	13.64210689	8.042578834	8.360330132	13.27981527	14.45006821	2.364476519	1.969189082
BCLAF1_3	4.411113843	5.671388827	16.38756139	14.04166366	7.414284082	7.509437189	12.94572299	14.83641293	2.106979541	1.962727186
BLM_1	4.359243697	4.993784736	16.21289132	12.94654119	9.906301837	9.317882731	15.7796399	16.09987745	1.951383539	2.597773337
BLM_2	4.21686747	4.930045984	15.3710714	13.7756422	8.685795533	9.160389796	14.71142229	15.96186695	2.278807604	2.076171999
BLM_3	4.617239878	5.247763078	15.71757457	15.79500397	8.81006282	8.967299073	14.5518336	16.24426378	2.265154874	2.072356613
BMI1_1	4.114506241	4.934603278	15.01071975	14.53049364	8.752421	8.903661678	14.07219343	15.79132812	2.60502478	2.200232707
BMI1_2	4.261338123	4.869981531	15.11898922	13.57218418	8.272073193	8.998690595	13.93791773	15.51102498	2.293008413	2.042163088
BMI1_3	4.076540008	4.704640193	15.37166239	14.02869012	7.976264435	8.414842146	14.47158123	15.36193662	2.227082287	2.0959299
BRCA1_1	4.601126658	5.178257666	16.26509247	15.15613018	8.986663596	9.462723693	14.60387243	15.8473277	2.176015474	2.244614469
BRCA1_2	4.336457395	4.918052456	15.67903467	13.82776419	8.451040872	8.778647057	13.2571626	15.49578448	2.109791303	2.294816911
BRCA1_3	4.661926803	5.22642868	16.86041284	14.2541526	9.159650641	10.19163015	14.56292448	16.06829671	2.126815469	2.337360071
BRCA2_1	5.000264751	6.056014795	17.99792915	15.47497547	9.639137806	9.763723434	14.95773422	17.1224908	2.607374511	2.503459326
BRCA2_2	4.963162001	5.518928466	16.6406353	14.6244508	8.365499403	8.617860096	14.5829883	15.73179945	2.037657983	2.218642454
BRCA2_3	5.030723489	5.895822109	17.21234224	15.23219673	9.577899328	9.740210787	15.06407343	16.71390577	2.80971786	2.707513972
BRCC3_1	4.58170711	5.216037369	15.90753988	14.65871892	8.904045884	8.903160811	14.95149137	16.02666788	2.525678796	2.52654262
BRCC3_2	4.40794638	5.281729515	16.42636513	14.58554502	7.959276043	7.811599374	13.77241165	14.64706327	2.388467448	2.114113696
BRCC3_3	4.494642951	4.984073196	16.58518327	14.09726147	8.445559544	8.612398243	14.33384705	15.7616143	2.033152033	2.029638253
BRD7_1	3.741891207	4.035584963	17.09714772	13.54834135	6.993591688	6.942379182	14.1484638	15.96082276	2.117913558	1.874884551
BRD7_2	4.100643426	4.709159051	15.60810523	14.66640942	7.253982897	7.526929517	13.39508248	14.69015617	2.047580861	1.631110529
BRD7_3	4.04707918	4.923029734	16.32754225	14.79860201	8.059766002	7.943140646	14.32108134	15.60064277	2.505222999	2.167664316
BRD8_1	4.350562786	5.294217477	17.52535959	15.20155866	7.920664649	8.111861424	13.86284656	15.54399589	2.043126514	1.980409393
BRD8_2	4.795585396	5.339893677	18.37176661	16.89237349	7.713532722	7.62399741	13.67024957	14.85297948	1.826662901	1.820683195
BRD8_3	4.419606634	4.704310527	16.18922528	15.09053862	8.027062065	8.243714215	13.31328751	14.4624462	2.096610079	1.689106133
BRD9_1	4.892458386	5.97161089	17.91577333	16.85777061	9.36024223	9.315622219	14.82847433	17.024981	2.24022045	2.308676924
BRD9_2	4.819785007	4.802419296	17.41638601	15.67461471	7.98019667	8.545958499	14.77071999	16.2491176	1.850796616	2.137905468
BRD9_3	4.438633817	5.183173346	16.28753883	15.30425203	8.571805789	9.082784658	14.28102693	15.76757524	2.606485245	2.162229205
BRIP1_1	4.044726346	4.599656818	13.45764436	12.73737252	8.448811255	8.704609279	13.66311939	15.23420069	2.259737028	2.195398466
BRIP1_2	4.188516429	4.552701506	14.74875996	13.54388011	8.657850566	8.309657883	13.92963251	15.00145037	1.93598535	1.972272053
BRIP1_3	3.931272836	4.477209813	14.02073627	13.08363366	7.865658261	8.400345508	13.96675237	15.81167572	2.260687057	2.423049144
BUB1_1	4.246225222	5.002623048	15.76984875	14.29697202	8.298332201	8.797292334	14.09323438	15.0976793	2.139305478	2.379755584
BUB1_2	4.079353951	4.917219775	16.10139616	14.71660796	8.335144319	8.681921927	14.46609693	15.73695521	2.176800056	2.311283687
BUB1_3	4.246226223	4.930627511	14.27054204	14.69079335	8.655783861	8.417659954	14.11693016	15.15706266	2.241009712	2.113896467
CABIN1_1	4.761279553	5.251321264	16.86441018	14.2046925	8.306023029	8.66446848	14.01956504	15.61292733	2.246953975	2.110885831
CABIN1_2	4.62576741	5.14948654	16.86116319	13.42243367	8.059930723	8.111810405	13.24554961	14.48496429	2.350188951	1.903141126
CABIN1_3	5.056616821	5.201553441	16.16363087	13.75486861	8.096710445	8.011004641	13.5995573	15.57935873	2.006677768	2.140211462
CBX2_1	4.267685751	4.791108731	15.32716385	14.54360354	7.906687872	7.96812749	13.84419483	15.44345723	2.125399192	2.187301131
CBX2_2	4.209428399	4.665633645	16.76240314	14.97025561	7.769716368	7.870023103	13.7532147	15.71328351	2.474793767	1.947991316
CBX2_3	4.351305392	4.997116366	16.51886721	13.8747983	8.544537713	8.538667968	14.63961429	15.19177634	2.199575445	2.107828466
CBX4_1	4.266329985	4.690394511	15.86716942	14.46495899	8.267397611	8.113060803	13.79074942	15.10523843	2.191371795	2.13234705
CBX4_2	4.544633721	5.183178559	15.95674294	14.51162948	9.162224069	9.437371366	14.45889728	15.45873543	2.028259736	1.931086247

【表４２－５】

CBX4_3	4.5885042246	6.000358223	14.844987555	13.03950104	8.070527523	8.310957678	13.84293765	14.65366186	2.154497744	1.990788887
CBX6_1	4.5620766831	5.140887522	16.56845068	14.66770236	8.577751137	9.034559555	14.87780499	15.61996527	2.20881215	1.862013337
CBX6_2	4.273916821	4.894245757	15.98906293	14.30338453	8.931150547	9.162349124	14.51489621	15.27082209	2.264825496	2.134260497
CBX6_3	4.043883618	5.246435772	15.9661491	14.59685514	9.104758954	9.267585253	14.68817406	15.8194789	2.3677757	2.115712874
CBX7_1	3.777568332	4.798520757	15.93051726	14.26193488	8.302081666	8.008697407	14.53051151	15.64056053	2.50336687	2.499835537
CBX7_2	4.686451613	5.279803215	17.36101856	14.96668365	8.726019681	9.462205469	14.73396326	16.58692478	2.348354652	2.234444202
CBX7_3	4.320342205	4.735945486	16.33735687	15.00308417	8.557764659	8.751575034	13.5745259	15.41603956	2.138340359	2.278038242
CBX8_1	4.31268294	5.255818339	16.64943123	14.46298836	9.660191967	9.691438019	15.05114952	16.04461038	2.117747045	2.359615017
CBX8_2	4.877972269	4.964496629	16.4097267	14.45120263	8.875136006	9.183726965	14.49758473	16.14098415	2.270544556	1.936012876
CBX8_3	3.68662501	4.773453478	16.19063935	14.43033205	8.688805789	8.447650448	15.05685804	16.11838617	2.392707546	2.054914167
CCDC58_1	4.498539998	5.035839505	15.64650234	14.60175503	8.366138094	8.256661871	13.86378798	15.71941586	2.154218984	2.163852726
CCDC58_2	4.145790894	4.80635601	16.0860513	14.30612198	8.166352599	8.840082361	14.39524369	16.27476882	2.236051869	2.06560064
CCDC58_3	4.635009705	5.490103219	16.94831014	13.88965998	8.979940688	8.979105677	15.01843781	15.94062514	2.116289012	2.028252961
CCNA1_1	3.794624304	4.812847911	14.99982605	13.1672193	8.214616037	8.006064644	13.70439974	15.0597962	2.114161137	2.170010511
CCNA1_2	4.320320753	5.12393062	16.42447258	13.4322833	8.063722348	8.48700158	13.56792744	14.34024906	2.053840798	2.242080357
CCNA1_3	4.647070766	5.093688628	15.76500519	14.1250211	8.60153476	9.07704973	14.18295519	15.65694765	2.2272736	2.159965294
CCNE1_1	3.792660747	4.741305121	15.02005951	13.91496864	8.126436278	8.558395318	13.75310986	15.75693513	1.956187391	2.093794586
CCNE1_2	4.220232527	4.891304346	16.40434895	14.55263467	8.279437326	9.262671736	14.91734982	16.55673398	1.782109293	2.105066068
CCNE1_3	4.149927283	5.324327201	15.60281548	14.5172293	8.458912749	9.072636021	13.9983383	15.62646608	2.209085849	2.4029364
CCNH_1	7.717953512	8.023222416	24.22675286	22.35279695	9.282943758	9.80582665	15.78167719	16.1717034	2.638435589	2.653242434
CCNH_2	5.120336216	6.027348305	18.59722202	16.10484942	8.354753328	8.496641186	14.0899024	15.25809752	2.279254031	1.836520683
CCNH_3	7.326007326	7.946351312	23.14019919	21.05561586	9.434620299	9.915368113	15.4133514	16.77625357	2.279572342	2.480605174
CDC40_1	5.553708015	6.805834893	15.95159516	15.27864746	8.624958053	8.92163024	15.28710429	16.17633872	2.845591133	2.170611114
CDC40_2	4.48638063	5.35639413	14.64773922	16.33891009	7.815749839	8.494331666	13.79677183	13.90289201	2.106094963	1.32320119
CDC40_3	3.742110009	5.778003041	13.92550079	16.17763681	7.982773437	8.554707516	13.84796818	14.9188272	2.351666883	2.582242666
CDK1_1	4.495431894	5.327761818	17.01048951	11.66058055	8.72555573	9.161833393	14.26783323	16.27433275	2.674149714	2.784648363
CDK1_2	4.05824397	4.684397775	16.6465219	13.3554987	8.645220169	9.01683321	13.80666441	14.85539182	2.525230724	2.262486687
CDK1_3	4.306388867	4.840079253	14.51062215	14.0371016	8.374320596	8.224280122	14.41228258	15.56323384	2.202967443	2.761736633
CDK7_1	5.295888509	5.714362043	19.66262031	16.1695776	8.602771363	9.412682318	13.5680943	15.92626887	2.325445992	2.539118576
CDK7_2	5.949854073	6.253473915	20.6778607	18.09404106	8.314080014	9.063926514	14.4707219	15.62332216	1.961541021	2.191963143
CDK7_3	7.310880829	7.575810367	23.15421031	20.55909816	8.790166846	9.185624156	15.54647763	16.63033279	2.422207821	2.428564457
CDYL_1_1	4.551269346	5.32601868	16.02634047	14.54133684	8.308754715	8.197234628	14.01231966	13.99664205	2.108443928	2.451610534
CDYL_1_2	4.684396027	5.866066672	17.30271997	15.53452547	8.729505675	8.948637546	14.64536622	15.43281555	2.244114531	2.195426012
CDYL_1_3	3.942885619	4.971232495	16.82225176	15.20960361	7.563166105	7.831424534	14.20849266	15.61565777	2.260245563	2.172596371
CDYL_2_1	4.429476922	4.933538437	15.81486043	15.20595873	8.540563962	8.819323224	14.50422316	15.73444079	2.243548667	2.286401925
CDYL_2_2	4.215353209	5.030067895	16.12194212	14.73545486	8.532453268	8.256253842	13.97218062	15.46562575	2.340744006	2.094153124
CDYL_2_3	4.425431227	4.724677838	15.08936101	14.20680424	8.183231494	8.570037796	13.55520794	15.66951813	2.346034841	2.207562651
CETN2_1_1	3.813407361	4.354399506	15.95534364	13.87427241	7.802276476	7.928391477	14.14181842	15.25990306	2.173653029	1.987333479
CETN2_1_2	3.52263595	4.335174258	15.75680277	12.84592961	7.965033547	8.034987237	13.91877771	15.10871833	1.985773563	2.26149673
CETN2_1_3	3.862623052	4.614742303	15.922106	14.7728299	8.479142763	7.734388787	14.01222379	14.92624373	2.342103139	2.251701365
CETN2_2_1	4.016459782	4.53119681	15.60462671	13.28714466	8.424209283	8.622718036	13.36028117	15.3052711	2.184727962	2.044696659
CETN2_2_2	4.636708083	5.150246397	17.19579135	14.6203197	8.219352233	8.427500264	14.25156081	15.40986005	2.146387428	2.249410437
CETN2_2_3	4.402447474	5.180945039	15.54640699	13.64496529	8.414482781	8.146325414	14.01162244	15.28386021	2.427560836	2.239360232
CHAF1A_1	4.966741938	6.196398533	20.81202541	17.22080799	6.939273584	6.744368529	12.12379506	13.33894393	1.720244031	2.121815566
CHAF1A_2	3.843727469	4.381657249	17.06965944	14.6272394	7.379684641	7.006593407	13.23958552	14.68043099	1.887351646	1.904340568
CHAF1A_3	3.961350587	4.478959915	17.60982953	13.88968081	6.953823033	7.304277643	13.13582647	15.05425766	2.183967841	2.033868842

【表４２－６】

CHAF1B_1	4.450008536	4.376969454	20.16054169	16.55802722	4.576455295	4.656522659	10.00320374	10.12658228	1.903122659	1.760051671
CHAF1B_2	5.313857278	6.263311381	24.30070942	19.74168056	4.532017531	4.458692145	9.169380693	9.862656396	1.742401742	1.730444569
CHAF1B_3	4.927833965	5.866064539	24.30012312	19.71424248	4.266410652	4.262633207	8.857794859	9.592486469	1.966457604	1.696107823
CHD1L_1	4.353250164	5.079557713	17.36869697	14.09768792	8.496727161	9.016347848	14.58292996	15.89707079	2.348321122	2.609843409
CHD1L_2	3.822125363	4.502940316	14.47812975	13.53132455	8.492629192	8.463799963	14.14888526	15.49395049	2.156755774	2.07969519
CHD1L_3	4.422828395	4.822245946	15.80886162	13.74692908	8.092633281	8.616959229	13.69222666	15.2616947	2.135807925	2.310209208
CHD2_1_1	4.524372929	5.041723944	15.70551475	14.29023302	9.919439026	10.17365296	15.98225416	18.14029014	2.717003063	2.139056658
CHD2_1_2	4.023492431	4.474793561	15.2779388	13.39373164	9.34558064	9.302662037	15.73151075	16.95954737	2.396109341	2.282370143
CHD2_1_3	4.131315861	4.282388954	14.87169459	12.75897254	9.333381197	9.631523971	15.93116743	17.44090562	2.086806087	2.49687002
CHD2_2_1	4.487684376	4.690061589	16.31132437	14.80512326	8.389672226	8.87506433	13.94849765	15.63600996	2.023345361	2.047465731
CHD2_2_2	4.086245798	4.988502663	15.28994336	13.67907943	7.720770973	8.242358541	12.90282354	13.71751632	1.852213891	1.884258345
CHD2_2_3	4.456651446	5.115370605	16.10891634	14.71246207	7.914658366	8.130791477	12.27020032	13.86729006	2.126745609	1.931685285
CHD3_1	4.261684436	4.906066635	15.36224281	13.50207718	9.101851265	9.163669611	13.91840111	16.31447929	2.517874079	2.510233403
CHD3_2	3.961705377	4.760741904	15.33475575	13.55489043	8.960393019	8.485103695	15.5066332	16.37532796	2.771549638	2.15339051
CHD3_3	4.649463824	5.461332942	15.73311153	13.75968992	8.671854172	8.756119921	14.50986461	15.51549744	2.064338552	2.582290944
CHD4_1	4.85218147	5.580419261	16.7159127	16.37634191	8.166040798	8.246674358	14.10193529	14.96358068	2.044325127	1.901823333
CHD4_2	4.493399068	5.739679094	16.27353816	15.00257857	8.199263639	8.837414759	13.6354616	14.63543647	2.089691716	2.012700295
CHD4_3	4.681177392	5.045736847	17.03341336	15.03052612	8.517115411	8.690503748	14.70297099	15.5595165	2.239336817	2.165185261
CHD5_1	3.920357868	5.089551613	16.346791261	15.01142965	7.942236718	8.196243263	13.69876343	14.73779979	2.236471643	2.151112765
CHD5_2	4.059405941	4.791809904	15.46784738	13.63011816	8.155671833	8.151066288	13.85848335	14.76310009	2.012479155	2.387798166
CHD5_3	5.056369333	5.877811181	17.79275554	16.56108732	7.142300515	6.894590306	12.17887431	13.16064492	1.874726842	1.808638826
CHD6_1	4.332719389	5.045210166	16.21345231	14.99708069	8.380468378	8.474072017	14.69625112	15.95805249	2.536256324	2.412700584
CHD6_2	4.575403823	5.394612249	16.63409182	15.48305451	8.20559658	8.481447964	14.20086884	15.50097628	1.900410719	2.144841396
CHD6_3	3.918552366	4.506531907	15.76061524	13.32085335	7.537986125	7.728783786	13.03891117	14.89725345	2.056739802	1.959480612
CHEK1_1	5.416585984	5.773116521	16.0966011	15.08028441	8.723450948	8.753450436	14.1119458	15.65181747	2.447695871	2.213083845
CHEK1_2	5.031961938	5.742930567	16.4146823	14.77071972	8.652633507	8.973800219	14.19580439	15.61486598	2.367020334	2.116097366
CHEK1_3	6.779396647	5.135051864	13.52021631	16.86645118	9.159984126	9.339974403	14.99187882	16.45065465	2.502931543	2.163494413
CHEK2_1	4.481273633	5.128839517	16.53356335	15.06271675	8.207030342	8.791125166	14.1949651	16.16444172	2.105449267	2.201321956
CHEK2_2	4.454648456	4.866982496	16.24607148	14.30002691	8.621919159	8.846500019	13.68063329	15.32229321	2.172439394	2.016393277
CHEK2_3	3.907015624	5.112267101	15.66075325	14.08335583	8.010400867	8.201292006	13.48724479	14.77558042	2.150214453	2.037684855
CHFR_1	4.753514984	5.107010906	16.38395755	15.72292243	8.570022586	9.364104779	14.35269695	15.55027949	2.320421559	1.899193906
CHFR_2	4.359690185	5.057985895	16.16657366	14.76075947	8.605437915	8.795042377	13.97017317	16.1901112	2.28456332	2.106476772
CHFR_3	4.450321118	4.713907391	15.3963218	14.69110817	8.807844944	8.6531179	14.49374251	15.30635749	1.996765734	2.194570136
CHTF18_1	4.236428209	5.121614706	14.79181694	13.20302859	7.564573622	8.171619163	13.30345736	14.62517353	2.349616389	2.082653363
CHTF18_2	5.075999046	4.786031321	16.45303725	13.30940693	7.803494268	8.650053941	13.39874531	14.02859331	2.096724255	2.122851072
CHTF18_3	3.600275273	4.315058372	15.58444715	13.2215392	6.328870905	7.109370691	12.90414336	14.45028697	2.247488102	2.268104478
CLK2_1	4.351741568	4.78753655	16.73236554	14.05709423	8.616732849	9.12634448	14.33217659	15.81113742	2.067489336	1.998032156
CLK2_2	4.218499723	5.034398094	15.29393075	13.81634292	8.823058312	8.845544682	14.7279642	16.17195773	2.326994066	2.172976831
CLK2_3	4.193622716	5.001531863	15.44813164	13.95997934	8.666529478	8.842555732	14.79466633	15.4933147	2.211302211	2.214568372
CLOCK_1	3.243974652	4.851575475	13.4848599	12.20280177	7.791595403	8.654561108	12.99981315	14.32659102	1.990675105	1.826761353
CLOCK_2	4.350060351	5.020077329	15.66888578	13.71399843	8.561900449	8.708857744	14.09370317	15.58754724	2.247956903	2.329520407
CLOCK_3	4.371062283	5.308993529	17.36982622	15.0583987	9.189305464	9.041880533	15.12709059	16.26631933	2.396588486	2.351210224
CLSPN_1	4.774876645	5.153995332	16.55221407	14.95694796	8.361958496	8.94702	13.84055442	14.67171436	2.337732894	2.015137407
CLSPN_2	4.204219075	5.108785916	15.72634927	13.74742601	8.035494208	9.427354131	12.87622984	14.57348027	2.243963364	2.556733512
CLSPN_3	4.269749096	4.748174184	15.76656428	13.70161226	7.349743033	7.398033444	14.07682142	15.16850045	2.289719279	2.320120981
CREBBP_1	4.169607471	4.775799576	14.73979108	13.1655656	9.962037285	10.28097231	17.05934004	18.23829387	2.919040132	2.663326366

【表４２－７】

CREBBP_2	4.359178113	4.880711907	15.15140231	13.17378143	9.850145862	9.842184365	16.08984246	17.92878938	2.816610276	2.496415336
CREBBP_3	3.807191601	4.566912804	15.01323355	12.77952956	9.524966168	9.184505607	16.05663276	17.46308269	2.759377886	2.787123711
DCLRE1A_1	4.585737334	5.036181967	16.98957664	13.84466366	8.986247393	9.569236953	14.2034048	15.46731331	2.297773035	2.117031017
DCLRE1A_2	4.177435118	4.820104659	15.7543123	14.47478156	7.734616142	7.856041131	13.09549291	14.97558919	2.212513364	2.255825483
DCLRE1A_3	4.529739232	4.773496263	15.25416844	14.54338441	8.026204864	8.245405304	13.9093998	15.46319431	2.126782812	2.059762647
DCLRE1B_1	4.486321796	5.051402719	16.78414952	14.91014361	8.398339342	8.344624649	14.01078226	15.64741773	2.056825067	2.239957184
DCLRE1B_2	4.20362996	5.219146482	15.85004933	13.36130343	8.822684605	8.336092504	14.48645105	16.59702622	2.215169921	2.362300729
DCLRE1B_3	4.202890196	5.085435313	16.00980276	14.21646413	8.760527762	8.721226478	13.85005914	14.9306465	2.248444329	2.159617763
DCLRE1C_1	3.608482033	4.196927172	15.91365005	14.55239798	6.821999794	7.609560979	13.89742194	15.1900715	2.368320123	2.158412491
DCLRE1C_2	4.14546782	5.070422535	15.37586611	14.28609914	8.429554381	8.777053175	15.03257964	15.62025176	2.465847432	2.452166263
DCLRE1C_3	4.493035951	5.224307324	15.73147295	13.66378967	8.490196009	8.377417686	14.23253894	15.4094	2.234458283	2.157380753
DDB1_1_1	4.031007752	5.058713979	17.14239046	16.24706732	5.05119013	5.535113749	9.541757588	10.00281842	1.562730355	1.154603105
DDB1_1_2	4.261203231	4.778230434	16.73104952	14.86411316	8.708623493	9.176169465	14.17117971	15.67136347	2.281616237	1.972384348
DDB1_1_3	5.014584609	5.696776651	17.035441173	15.24034669	7.326020656	7.69057354	13.35657771	14.34318134	2.216350984	2.402452355
DDB1_2_1	4.344166891	4.686458069	14.91821413	14.84419323	8.866735869	9.066464628	14.32445579	15.35095039	2.54735096	2.305242226
DDB1_2_2	4.298651976	4.953221355	15.51627926	13.53656608	8.701600959	9.104395762	13.69075736	15.64761683	2.016918544	2.315805862
DDB1_2_3	4.022754426	4.947436101	16.0219815	14.4913665	8.140043316	8.918138252	14.3705535	15.51743646	2.2946524	2.030936656
DDB2_1	4.361622424	5.333434776	16.0234432	14.73633128	8.832571277	8.759616662	13.942482	15.80623204	2.200213986	2.033883971
DDB2_2	4.469170875	5.102437865	15.45007664	15.19752544	9.154699883	9.495449368	14.56349874	15.17734396	2.591377337	2.595828616
DDB2_3	4.157340107	4.668603316	14.69541843	13.18473827	8.516631375	9.110639127	13.96185705	15.16600589	2.259708337	1.968844151
DDX1_1	4.160171856	4.559895194	15.39284741	13.74089981	7.773478385	7.841035696	13.21610891	14.2443273	2.055376841	1.909830933
DDX1_2	4.3183483	4.233056882	15.19688145	13.52751157	7.669216087	7.551338705	12.98901823	14.0198121	2.046009598	2.124020524
DDX1_3	4.499536608	5.371975701	15.64151092	14.14232289	7.559414147	7.915600439	13.03844205	14.03312835	2.096628547	1.836746254
DDX11_1	3.690664379	4.851397189	14.59747163	13.65336847	8.223208117	8.519039189	13.86686774	15.54662371	2.099431208	2.050709981
DDX11_2	4.279287451	4.685637161	16.05304484	15.24716858	8.566877511	8.390322317	14.23634504	15.58547949	2.126816783	2.05859193
DDX11_3	4.534457192	4.014408266	16.04686704	14.00707651	8.417842365	8.409250175	13.98408944	15.10150093	1.997984469	2.064916216
DDX3X_1	4.341189936	4.742790551	16.7510993	14.89577009	8.244472615	8.069823688	13.90813173	15.00075796	2.369289561	1.919734435
DDX3X_2	4.556137165	5.731919608	19.30022871	16.99960499	6.582210465	7.366352408	11.03463981	12.77619515	1.678933333	1.849294879
DDX3X_3	4.666705437	5.286909432	15.53909465	15.71100008	7.487388718	7.730532255	11.81728719	13.57055482	1.782310205	1.881668673
DDX5_1	4.779680525	5.618647367	17.40033449	15.66253966	8.397883416	8.306896521	13.90330865	15.71985589	2.251320549	2.411652235
DDX5_2	4.986025855	5.975952303	16.63526729	15.26572152	8.877520066	9.281604496	13.96625664	14.93596576	1.82602197	1.939522263
DDX5_3	4.893323275	5.544654034	18.31468232	16.02701367	8.36307247	8.006079488	14.26737	15.24002938	2.177501086	2.237499712
DDX58_1	4.477115827	5.101555439	15.46437486	13.17687726	8.558580362	8.526136646	13.95985327	15.36042543	2.262321792	2.105052876
DDX58_2	4.268624495	4.826219857	14.958115584	13.77468096	8.761055955	8.526680446	13.92682458	14.94698234	2.276213942	2.239486937
DDX58_3	4.319566074	5.086604026	16.81514039	14.00569891	8.459958932	8.511695507	14.32854327	15.34278619	2.221645038	2.310617584
DHX15_1	4.732425368	4.500191498	15.45089883	15.28733792	5.430428934	6.34325365	10.19930455	11.85699588	1.152801358	1.272332788
DHX15_2	5.334836557	6.226351635	18.2174671	14.94474523	7.791155294	8.33654564	12.68954333	14.38684326	1.537287095	1.535427406
DHX15_3	5.362200537	4.802966014	16.70700609	14.74650107	7.416580369	8.254654549	12.87648668	14.29935391	1.665021292	1.714426043
DHX36_1	5.653462804	6.306361762	21.25399886	17.26490862	8.547021017	7.511797433	13.0056871	14.78220304	1.739847716	1.93580617
DHX36_2	5.409419715	6.259974769	19.87486641	16.97823453	7.960306643	7.834968303	12.73787557	13.81852642	2.111445063	1.972325278
DHX36_3	4.976927032	5.878211321	18.95662948	17.53763021	7.293574529	6.815922186	13.72037892	13.87857471	1.983365323	1.835229763
DHX8_1	4.815044431	5.950558939	17.14686623	13.96895787	8.311750921	8.383370657	14.21565429	15.3167776	2.329564919	2.338718192
DHX8_2	3.755605381	5.439569401	15.46172741	14.75956077	8.727600226	8.786747044	14.28667885	15.61189019	2.261026668	2.134339605
DHX8_3	4.850444674	4.266939751	16.50963508	15.37444206	7.102278451	7.582862196	12.75682048	14.07469717	1.624657204	1.92818936
DHX9_1	5.329365148	6.693766936	18.04977115	17.18158001	8.437478632	9.065567219	13.80707896	15.41465755	2.191264418	1.868385053
DHX9_2	5.058442845	5.454761056	16.95163911	14.80275767	9.119412151	9.331190966	14.67667969	16.79905512	2.288247353	2.422700427

【表４２－８】

DHX9_3	4.717467358	5.296101324	16.59873197	15.0594816	8.632246999	8.715866633	13.49729372	15.34767008	2.086735432	2.080680057
DICER1_1	4.781870147	5.409972497	17.96555164	16.74730108	8.668767191	8.601216834	13.8191192	15.53860608	2.081937266	2.129955697
DICER1_2	4.762602043	5.820535917	17.50408345	15.68175341	8.999791455	8.607327632	14.46206431	15.80756675	2.254181331	2.095871521
DICER1_3	4.601553024	5.567105749	17.00613151	16.56150998	8.695631868	8.820433329	14.17888609	15.54721258	2.196771136	2.212377572
DMAP1_1	5.880198286	6.736642997	21.85007412	20.43705604	7.61097622	7.633001141	13.3299072	14.51714168	2.527407843	2.262044653
DMAP1_2	4.67731198	5.807232895	22.27105336	20.12453552	7.271356666	7.367307971	14.59315494	14.99014803	2.356290201	2.350539396
DMAP1_3	7.28983689	7.931162227	24.81112906	21.98753654	8.152752875	9.030516503	14.37919077	16.01771442	2.340702211	2.073374906
DMC1_1	4.145764084	4.936416887	15.58730044	15.70842176	8.456805019	8.680830226	13.41839144	15.61939166	2.019570653	2.165477669
DMC1_2	4.505136206	5.188540369	18.0402981	15.16088609	9.086628386	8.599076314	14.5744604	15.59340967	2.295465171	2.016707761
DMC1_3	4.434816042	4.864899659	15.68898144	13.34603141	8.391378599	9.164843621	14.27422674	15.99544302	2.366655873	2.202331881
DNA2_1	4.911077531	5.639169366	15.87323317	15.2494848	8.083398372	8.327402135	13.52923171	14.78046156	2.429721712	2.19764084
DNA2_2	4.42532268	5.125307619	16.73984882	14.94506516	7.415066779	7.938769167	13.2962079	13.97052986	2.762058744	2.332790334
DNA2_3	3.967241727	4.052405692	16.11978962	14.29456874	6.004336827	6.792943428	11.85773024	13.42744401	2.293181918	2.320454545
DNMT1_1	3.704572557	4.346018624	13.1337256	13.0467677	9.465489768	9.712019126	16.3616844	17.0844701	2.664072377	2.417812468
DNMT1_2	3.895002181	4.458304114	15.66553706	13.05202832	8.744954385	8.748890204	14.27613355	15.14609422	2.350164912	2.280328367
DNMT1_3	4.363863553	4.923044671	15.21559354	14.26103074	8.549294669	8.960326604	14.28969359	15.57682668	2.153755253	2.068717654
DNMT3A_1	4.241034633	5.314698826	16.0819872	14.97818024	8.403088301	8.913463056	14.32288475	15.89761783	2.131201247	1.963669942
DNMT3A_2	5.15734642	5.19510527	17.17499961	15.158782	9.042261371	9.094933646	14.76629032	16.25126305	2.512811155	1.953912406
DNMT3A_3	3.877607918	5.103568573	18.06419662	14.93322004	8.602680705	9.039142072	14.44860497	15.05550263	2.065382843	1.934129324
DNMT3B_1_1	4.032957502	4.659834217	16.15469562	14.49468952	8.604443113	8.662583866	14.74413878	15.76747497	2.257215982	2.204834057
DNMT3B_1_2	4.73393469	4.69419916	15.86157164	15.14330832	8.56350178	8.941317074	14.41957764	16.07019327	2.307754377	2.255481984
DNMT3B_1_3	4.380602844	5.111141498	18.0813201	14.44413106	8.411680076	8.79835375	14.36466636	15.53464986	2.193426273	2.187608791
DNMT3B_2_1	4.307140294	4.490198516	15.53057024	14.03510197	8.465059949	8.959468529	13.72650551	15.63274895	2.052418247	2.22664932
DNMT3B_2_2	4.235360666	5.124860916	16.21137827	13.83124137	8.090632903	8.006207867	14.26068572	15.04255319	2.242366752	2.173593274
DNMT3B_2_3	4.093902425	4.514190845	15.13160648	13.82500767	7.990230383	7.746005921	13.86433273	15.30009081	2.301608823	1.853782876
DNTT_1	5.392689106	5.017126738	14.16100673	16.9703389	10.65375303	8.053515215	15.73688666	17.21735669	1.885902876	3.310294653
DNTT_2	4.716488111	5.262613098	15.9417723	14.12311992	9.518206002	9.72959555	14.06334683	15.71096752	2.209702724	2.517484731
DNTT_3	4.597398955	4.710615381	16.3449426	13.96172008	8.423709745	8.647322469	14.33497112	15.65953309	2.554542511	2.139234818
DPF2_1_1	4.420725166	4.708941113	16.50316633	14.76705466	8.682796681	8.706616112	14.4318597	15.43133309	2.122747144	2.197907946
DPF2_1_2	4.155852073	5.034086448	15.70560962	13.96282665	8.152892876	8.416405211	13.71908157	14.64005394	1.947095536	2.175744962
DPF2_1_3	4.450359092	4.785782829	16.06661803	14.85277307	7.341035972	7.399486741	12.06236557	13.56561082	2.172315715	1.596619551
DPF2_2_1	4.366217527	4.806805576	15.43967387	14.34399735	8.449616097	8.144752164	14.18880045	15.11127698	2.41605915	1.935347681
DPF2_2_2	4.206899678	4.949699645	16.21365703	14.67508881	8.222217897	8.236611873	13.83633113	15.64750153	2.205613899	2.318668929
DPF2_2_3	4.093306722	5.007141724	16.56234235	14.23205121	8.239270146	8.70472956	14.59537078	16.45233509	2.304299526	2.115305509
DROSHA_1	5.332976186	6.084401396	17.97469105	16.31082912	8.320097902	8.933213747	13.65527146	14.71649223	2.067681483	2.004490412
DROSHA_2	5.913770606	6.705413587	19.58343459	17.45234875	8.424793317	9.052570815	13.96777105	15.73070044	2.130062836	1.941896577
DROSHA_3	4.963131853	6.444940651	19.60925951	17.39699378	8.467389574	8.827316765	14.42333936	15.21450577	2.300356367	2.197282422
DTL_1	5.630603706	6.471547931	18.91930921	16.16341843	9.049249138	9.794319295	15.02753508	16.02105191	2.229251608	2.261201321
DTL_2	4.657964578	5.320295658	16.37179703	14.30634292	8.326445709	8.637612878	14.1005368	15.36030079	2.001161159	2.105668815
DTL_3	4.746009588	5.649348152	15.59082136	14.23716814	8.275254125	8.340828602	12.78607331	14.52624064	2.274187073	1.737409281
DUT_1	5.412650228	5.154353745	16.77804635	12.87219423	8.545647897	8.886284722	13.77169129	14.86331377	2.191994243	2.106717413
DUT_2	5.408151744	5.359804852	15.50661798	12.48575026	8.273217507	8.601305424	13.42243496	14.91001686	2.146692833	2.21245368
DUT_3	4.273619666	5.570057072	15.74419272	14.24313725	8.924703922	9.660125134	15.2484818	16.78081943	2.408670141	2.528654482
E2F1_1	3.790817835	4.381173987	15.98204595	13.06365115	8.526771149	9.097551541	13.66497446	15.88595626	2.118207148	2.24772002
E2F1_2	4.381446976	5.376263431	16.7779065	15.2644354	8.694395482	9.206467459	13.81727745	15.80494637	2.401603965	2.30356752
E2F1_3	4.128366628	4.532515065	16.20017291	14.39234401	8.169415261	8.354307359	14.17028671	15.47195768	2.069615158	2.184335936

【表４２－９】

EED_1	4.578275014	5.282933226	15.48400673	14.005791511	8.845211963	8.49808203	14.91890347	16.43532413	2.196630083	2.003525663
EED_2	4.363012229	4.803386361	15.66606661	14.545153951	7.958305231	8.708235588	13.88255048	15.36491042	2.362344862	2.032844452
EED_3	4.505534664	5.290785498	16.37240262	14.55653833	7.796254369	8.301807205	13.34169679	14.28153897	1.845715238	2.021290539
ELP3_1	5.532568246	5.874936159	18.91621354	16.646061571	9.200713321	9.267672766	15.01360672	16.34664078	2.059427008	2.255400674
ELP3_2	5.376985202	6.085429116	19.53821026	16.405650341	9.436398336	9.830437677	16.44110795	17.74096901	2.625005586	2.307925419
ELP3_3	4.880018759	5.367825981	17.99832496	16.293018181	9.374378531	9.903872562	15.41799342	17.20291898	2.752103568	2.406125903
EME1_1	4.664021611	5.004466871	16.65080129	14.28764415	8.684188309	8.793513649	14.21393427	15.43646089	2.096062754	2.659733988
EME1_2	4.928585798	5.374492932	17.67416704	15.747234441	8.48436792	9.285157121	13.89655569	15.77586061	2.438775371	2.472711783
EME1_3	4.416232943	4.869566251	15.87424477	14.370989879	8.827073559	8.990039627	14.7172801	16.20284558	2.128442316	2.046938115
EME2_1	4.001559347	4.559676463	14.88012586	12.864364433	7.718635404	8.009642747	13.80020077	15.21239985	2.15256832	2.004145821
EME2_2	5.440103142	5.851520646	18.04188415	15.793921147	9.180248961	8.771668949	15.30955565	16.55608522	2.210432714	2.295283019
EME2_3	4.407922215	4.941600941	15.26190416	14.04301087	8.368810501	8.912128164	13.44878181	15.01531792	2.178024809	2.112663045
ENDOV_1	4.401554446	4.974766412	15.10327097	13.764472351	8.050255474	8.460500237	14.2903504	15.74651909	2.430016923	2.401737832
ENDOV_2	4.379976637	4.948352383	16.36549022	14.45408092	8.565140783	8.520336023	14.13273251	15.93302604	2.401674008	2.016735243
ENDOV_3	4.415660877	5.073173919	15.1291128	13.471545571	8.764861591	8.755245956	13.42986293	15.40575101	2.324300326	2.046556984
EP300_1	4.190176004	5.093535662	15.37741626	14.017208691	9.006058951	9.053421539	14.32475248	15.62944362	2.136473341	2.119339409
EP300_2	4.861144991	4.730887899	16.67685645	15.538115941	8.772170219	9.324179955	14.60561393	14.83545409	2.227151052	1.910252339
EP300_3	4.167151754	5.114787373	15.29348776	13.836298981	8.632693041	8.853576667	14.06618928	15.70817007	2.366282596	2.108252941
EP400_1	4.113286149	4.698812364	15.66936546	14.33905519	8.502696539	9.066879365	14.03841432	15.5792322	2.036429308	1.946760291
EP400_2	4.357958741	5.659070036	19.87235503	17.65452635	8.543485341	8.853846372	14.56558416	15.84305921	2.25097198	2.079004341
EP400_3	5.903050133	6.982870304	23.41412359	20.681656151	8.267620666	8.080553958	14.63443126	15.39414272	2.424151037	2.143615475
EPC1_1	4.160597639	4.476222476	16.46852056	14.35980451	8.688371692	9.070711044	14.3120907	15.52285155	2.224576865	2.095261193
EPC1_2	3.529651649	4.313504757	15.54379211	13.631884477	7.892118735	7.932018659	13.50613822	14.83573586	2.090121492	1.970264038
EPC1_3	3.516866018	4.113678112	13.44010309	11.82772757	7.311155958	7.336298147	11.54998096	13.69822342	1.801251717	1.870046751
ERCC1_1	3.946798227	4.214187836	15.44533607	13.119539191	7.438752476	7.259483164	13.40513757	14.37705639	2.010615318	1.966348556
ERCC1_2	3.847291126	4.165344389	15.66214061	13.73729122	7.571114808	7.951992641	13.77711208	14.64075867	2.074705844	2.203182375
ERCC1_3	4.459287532	4.897539204	14.94291709	13.020747241	8.58751574	8.557067337	13.94759311	15.39061764	2.389626745	2.411389318
ERCC2_1	4.277373658	4.833869739	17.42519925	15.284835661	8.707283379	8.662512285	16.58418485	17.96956144	2.61812166	2.317832655
ERCC2_2	4.775107825	5.491218166	18.91710666	17.95669999	7.69470753	7.691636045	14.66536691	15.98632331	2.398436139	2.308928832
ERCC2_3	4.602053617	5.337311076	18.14297956	16.826321791	8.161644042	8.097381705	14.42623127	16.09281405	2.186444347	2.141661717
ERCC3_1	4.180070466	4.460971158	18.3101145	15.726121111	8.414714192	8.718666426	14.89556769	15.99308812	2.248319998	2.183778997
ERCC3_2	4.406682776	4.909585534	15.44012147	13.201253881	8.501245399	8.336394477	14.17595993	15.08707772	2.612115127	2.24344513
ERCC3_3	4.281245802	5.104961832	16.91945681	14.731239791	8.503835944	9.137296302	14.56229776	16.12117416	2.26034746	2.079686521
ERCC4_1_1	3.727739595	3.929850483	13.50337184	12.747567081	7.474661443	7.484584406	13.93446521	14.64316636	1.873731573	2.124399248
ERCC4_1_2	3.366293122	3.924600441	14.12946082	12.20756461	7.992537913	7.886712171	13.87986141	15.40342167	2.122844971	2.194441753
ERCC4_1_3	3.073162493	4.28307867	14.68779034	13.503079571	7.394754352	7.780943117	14.26714449	14.92745237	2.190005898	2.087967786
ERCC4_2_1	4.196708715	4.535576304	15.12201837	14.13110144	8.75838742	8.436678199	14.10685519	15.27322908	2.267482069	2.090157349
ERCC4_2_2	4.094756715	4.974305171	15.65388958	14.349470361	8.347757969	8.504520003	14.09583498	15.19366904	2.095466787	2.192654808
ERCC4_2_3	4.11987738	4.671648414	16.61802075	14.295695651	8.012773825	8.513639045	14.55830728	15.46502112	2.32709709	2.339176597
ERCC5_1	4.151454984	4.88785319	16.06117598	14.396050041	8.105574385	8.513937252	14.07721967	15.56137244	2.196911288	2.232498161
ERCC5_2	3.905652976	4.458500463	15.08191011	13.64622806	7.773643883	8.631796722	13.91222554	15.54807663	2.292045399	1.915418168
ERCC5_3	3.93571027	4.438425791	16.02474413	14.15924984	7.857180473	7.978020449	14.02858761	15.52430417	2.282639606	2.177058949
ERCC6_1	4.376522269	4.698800634	15.32952811	14.40058068	8.446291514	8.572361025	13.8862368	15.11810146	2.101767024	2.005412457
ERCC6_2	4.325005249	4.698195395	16.10273474	14.944417079	8.765605113	8.873620586	14.06924127	15.78856223	2.016806723	2.304897229
ERCC6_3	4.108926845	4.997807979	15.77591481	14.34772957	8.701336334	8.665767328	13.72857911	15.44228602	2.15666863	2.32236175
ERCC6L_1	5.364835787	6.054602927	18.53686185	16.71577769	9.490914772	10.1703528	15.20520114	17.50863414	2.272263735	2.183470976

【表４２－１０】

ERCC6L_2	4.716827158	5.335863923	16.69824238	14.88020828	9.590353428	9.273851713	14.64108481	16.38620402	2.150029965	2.166196256
ERCC6L_3	4.315340163	4.876842845	15.81411258	14.06535417	8.651684441	8.851934101	14.91611124	16.08017702	2.485716061	2.302172996
ERCC8_1	4.439174192	4.952480096	16.35996001	14.74846732	9.026326594	8.419406439	14.15980132	15.62445583	2.355521666	1.956216631
ERCC8_2	4.504904533	5.015238327	16.7256616	14.55801427	8.525570212	7.749122916	13.58983553	15.51113806	2.238840313	2.169032445
ERCC8_3	4.503219582	5.017406804	15.16598682	13.67979971	8.784478712	8.609034064	13.89006119	15.40504233	1.982107497	2.063262267
ESCO1_1	3.874440925	5.256633467	17.26309602	13.89633529	8.615498095	8.807359101	14.60968041	15.63360629	2.247402677	2.016123133
ESCO1_2	4.44138609	4.956065883	16.30485655	14.44395749	8.631959575	8.552748886	13.85966161	15.22770202	2.39756897	2.081730313
ESCO1_3	4.562034661	4.813643814	16.70391985	14.37670978	9.064789976	8.902665129	14.3351115	15.62854319	2.234493686	2.119430693
ESPL1_1	4.417899128	5.210544334	13.99688122	12.79608974	8.988461423	9.269348213	15.28192364	16.13677997	2.490573025	2.277994926
ESPL1_2	4.3064941 01	4.920079922	14.71006759	12.61598216	9.027247813	9.462621071	15.35299874	16.45127811	2.514132985	2.401185316
ESPL1_3	3.946632007	5.031751837	15.51875442	15.05921005	9.121682524	9.273497881	15.02352227	16.11255539	2.684741744	2.417616817
EWSR1_1	4.722661166	5.286005369	17.08477828	16.1806 01	9.041881204	9.001169313	14.84847261	16.47389694	2.29612785	2.463190305
EWSR1_2	4.389524949	5.476298814	16.95532027	15.34777028	8.890024771	8.860523836	14.01154414	15.87889911	2.231931358	1.862759837
EWSR1_3	4.672916754	5.804573071	16.16373531	14.2544940 1	8.919505325	9.268056331	14.45629483	16.4353176	2.252614642	2.222790607
EXO1_1	9.965202146	10.94062326	26.86661287	23.74740453	12.23718711	12.47762721	18.95531509	20.40189322	2.586660245	2.469519464
EXO1_2	9.651518814	10.84135666	25.61334016	21.80175366	12.46681892	11.6932604	18.60369956	18.90784723	2.509441775	2.490537472
EXO1_3	7.053008155	7.958688454	23.45734979	20.39715256	8.120282592	9.087632265	15.61413348	16.377416	2.484493218	2.105101151
EZH1_1	4.030890161	4.790434605	16.26030759	14.99880278	8.030435889	7.946081417	13.5943745	15.00558581	2.186358816	2.073268921
EZH1_2	4.626912101	5.106845663	15.31654808	13.79179095	8.432038904	8.477264912	14.44597605	15.28034789	1.896274628	2.463678991
EZH1_3	4.541730237	5.220601617	16.37007327	14.8168527	8.769406564	8.694682749	14.18569457	15.21886931	2.120802326	2.098954518
EZH2_1	4.235014895	4.857113608	17.06642971	14.00531125	8.107378427	8.641340611	14.79214682	16.46513381	2.263246146	2.044633478
EZH2_2	4.537324045	5.168128883	17.30508574	14.69665845	9.312046468	9.454079435	15.85081231	16.19195046	2.413356362	2.246026261
EZH2_3	4.324636167	5.031658034	16.93947146	14.4494705	9.855668651	9.955875047	15.32556885	16.11055823	2.33915165	2.269197784
FAAP20_1	4.117367868	5.297317935	16.21749897	15.35095541	8.744187084	9.123026536	14.73044876	15.69755338	2.01876158	1.904586931
FAAP20_2	4.402537526	5.363090566	16.22267341	14.40759585	8.819633477	8.967166647	13.75882815	15.86602507	2.109449788	1.907804174
FAAP20_3	4.264226567	4.767902278	16.3622 1424	14.3983782	8.500935345	8.605119616	14.68335367	16.14644026	2.365243054	1.871555105
FAAP24_1	3.654824749	4.691350949	13.66218058	12.47908909	8.650038807	9.176176333	13.50661614	14.81751756	2.152169921	1.952985089
FAAP24_2	3.930405231	4.721233869	14.37036766	13.45223601	8.304166161	8.661046776	14.16873612	14.94710587	2.26481906	1.861693509
FAAP24_3	3.920657713	4.644508619	14.3650575	13.25625763	8.057910461	8.557678633	14.08040563	15.18902126	2.195736002	2.04230772
FAN1_1	4.889191954	5.569322195	17.03327426	14.69616943	8.946573923	9.668 1244 42	14.73050073	15.58401603	1.895750186	2.33642421
FAN1_2	4.88975107	5.367255436	15.96403628	13.92076909	8.759737467	9.352056389	14.11914368	15.60090853	2.349638571	2.269900498
FAN1_3	5.154960119	5.575182087	17.33658292	15.81398751	9.139938944	9.724335765	14.44098094	15.77242718	2.175449461	2.289717183
FANCA_1	3.619370383	4.144335192	13.81122571	12.03752385	8.104076683	7.941895194	13.59001509	14.93457053	2.219458375	2.164100662
FANCA_2	3.402232462	4.107993215	14.80448765	12.72144343	6.741886127	6.793153279	13.64712846	14.55252685	2.286367534	1.902417189
FANCA_3	3.638281325	4.805675193	13.99846253	12.85616881	8.374801459	6.839560136	13.97038472	15.50649171	2.187891651	2.182605153
FANCB_1	3.559051844	4.595501184	15.24145165	13.4833441	7.496689831	7.369709683	13.58857455	14.8828255	2.06057121	1.738923305
FANCB_2	3.532431019	4.020462568	14.19405594	12.39663318	8.266290187	8.446505047	13.53792762	14.88501679	2.332874894	1.991590104
FANCB_3	4.039303229	4.454902 23	13.6339699	12.24479503	8.173823375	8.409907849	13.73603811	15.41276776	2.225145459	2.119081106
FANCC_1	3.913226528	4.525731085	15.63586815	13.00710578	8.092946588	8.247066214	13.93322371	14.39998394	2.156606913	2.378766262
FANCC_2	4.042251734	4.762559588	15.19876878	13.56392697	8.273424286	8.604590732	14.32711886	15.11421607	2.143350696	2.032188906
FANCC_3	3.946222754	4.552856987	15.75904599	14.15940163 7	8.378811504	8.572754765	13.95448222	14.6202379	2.287246486	2.319635486
FANCD2_1	3.426187993	3.886382469	12.89058964	11.83765522	8.557602044	8.12189346	13.57030655	15.31411666	2.063930091	2.266302449
FANCD2_2	3.413955831	3.993226939	12.96973233	11.64333656	8.556566077	8.516998017	13.20339471	14.29704636	2.381036393	2.002585444
FANCD2_3	3.627889026	4.102205625	13.87098638	12.70136363	8.362313466	8.248807602	13.27974246	14.42540656	2.025267178	1.885129079
FANCE_1	4.143425536	4.345273048	14.76602103	12.61548547	8.363425985	8.510218035	13.81076534	15.22237894	2.187288908	2.170651664
FANCE_2	4.315668283	4.762703 15	15.03142442	13.20601829	8.148139371	8.594839313	13.23313429	14.44079525	1.841729914	1.829327467

【表４２－１１】

FANCE_3	4.212824159	4.348712604	14.02407117	12.77977054	7.993094033	8.534191496	13.72117823	15.04896672	2.184397163	2.168483274
FANCF_1	3.634847731	4.247969125	13.50242201	12.26738178	8.659941297	9.062333123	13.87317795	15.51263565	1.908053987	1.76268398
FANCF_2	3.549871259	3.845463036	15.87547692	13.9083251	6.377209527	6.748381129	13.24416667	14.58275858	2.035087062	1.977271781
FANCF_3	3.856561677	4.537140834	13.23532869	11.47510296	7.944678231	8.375300314	13.39149522	14.17513863	2.456838677	1.796065343
FANCG_1	4.845774567	4.821553127	15.05115639	13.34718538	8.626103463	9.096985605	14.21659276	15.75488419	2.167033655	2.316490517
FANCG_2	4.24504464	4.537389552	14.63858592	12.81333848	8.733829263	9.074736575	13.83828186	15.03935191	2.227091004	1.823603279
FANCG_3	3.733756204	4.706860125	15.35793092	13.02225396	8.40984063	8.329339387	13.99411126	14.92513972	2.119755013	2.330765131
FANCI_1	3.523379319	4.187605958	13.72740787	12.17363662	8.058234381	8.262460479	13.75641299	14.85558793	1.976913682	2.063463061
FANCI_2	3.427677429	3.774281008	11.82334179	11.93175545	7.69806736	7.916964416	13.49736162	14.68367447	2.362084589	2.164123269
FANCI_3	3.630879412	4.052540783	14.1624206	12.33674583	8.309103974	8.315460587	14.09521093	15.40304597	2.017692078	2.22639737
FANCL_1	3.970892907	4.544653097	14.19067176	12.59091392	8.399150013	8.574597468	13.46781717	15.03828849	2.07912477	2.124123298
FANCL_2	4.01411494	4.35227405	15.61936428	13.32967033	7.446323538	7.779265414	13.40032474	14.43114321	2.21156143	1.911667765
FANCL_3	3.772747449	4.987716615	14.37371431	13.10504761	8.503842015	8.151904588	13.100324495	15.06191534	1.781352545	2.174294916
FANCM_1	3.43477866	4.28764732	13.76094742	13.11024968	8.372205672	8.624719744	13.45618228	15.49376202	2.262949348	2.357799777
FANCM_2	3.856202892	4.378609388	13.64219186	12.2929926	8.132429455	9.0364503	13.72136705	14.96808606	2.024385704	2.039593549
FANCM_3	4.422679256	4.96371783	15.11368925	13.94976819	8.221232023	8.606475716	14.25275748	15.54327124	2.469458734	2.047517269
FBH1_1	4.455185245	5.088244664	16.67862376	13.53174105	8.328656108	8.668669655	14.42916693	16.35435955	1.906152723	2.114088575
FBH1_2	4.359008004	4.851422177	15.72691909	13.78967029	8.290493298	8.414626848	13.96274234	15.26912624	2.129534325	2.03236154
FBH1_3	3.96319188	4.563168119	16.97315398	14.15870562	7.767193564	8.053450027	14.01473383	15.50237954	1.999406117	1.814152174
FBXW7_1_1	4.241160774	4.585589643	16.07771078	13.64357967	7.354438765	7.521301504	13.29216402	14.67514434	2.402013976	1.856453317
FBXW7_1_2	4.125688325	5.207100592	15.73163552	12.63308275	8.476299566	8.397813163	14.21904541	14.13780925	2	2.117158515
FBXW7_1_3	4.580786118	4.990535769	15.71770348	13.78170332	8.857759243	8.668147955	13.43446928	15.23403384	2.237600714	2.0526824
FBXW7_2_1	3.750275149	4.785337442	15.75133645	14.08357514	8.138509641	8.279121541	13.96757679	15.10757168	2.223391659	2.306725533
FBXW7_2_2	4.288771699	5.212683134	16.21937328	14.21729372	8.017396237	9.027518788	13.71291667	15.75985243	2.337547065	2.153649553
FBXW7_2_3	4.359207142	4.602734075	16.19518697	13.54878255	8.078452381	8.243038565	14.34397132	16.05510001	2.086012287	1.727784381
FBXW7_3_1	4.096618665	4.542723723	15.14636113	13.94041527	8.290826106	8.273819582	13.54639637	15.67339103	2.342846833	2.391117774
FBXW7_3_2	3.955473769	4.940517029	15.70842109	13.41761618	8.233499016	8.497312816	13.77025636	15.37881585	2.155927993	2.320116096
FBXW7_3_3	4.580882353	5.027405547	16.67725239	14.28667058	8.571700896	8.935492631	14.03012484	15.02157437	2.258346443	2.240667601
FEN1_1	2.690668682	2.989669607	9.169657292	7.624668336	7.095012215	7.084049777	11.23442571	11.59998841	1.96237786	1.7656524
FEN1_2	2.805783913	3.252984458	9.617321249	8.945680247	7.353366966	7.633539984	11.95376374	12.85260192	1.84158083	1.829631838
FEN1_3	3.125772856	3.344303884	10.47261252	9.581431119	7.550808316	7.636816362	12.03568725	13.35596771	1.724557195	1.670141911
FIP1L1_1	4.725328412	5.67847528	17.06316029	14.71162937	10.07881328	9.959224924	15.6471459	17.49891661	2.879440258	2.757608737
FIP1L1_2	5.494386406	6.055502978	17.79961433	15.98562351	10.65663215	10.94473045	17.1034175	18.21145686	3.053849979	2.8740081
FIP1L1_3	5.922147056	5.177321332	16.05603446	12.79922439	9.553047237	9.289189102	15.89356821	16.30971567	2.90067152	2.678699662
GEN1_1	4.226792191	4.235567515	15.55191056	14.83150965	7.326899591	7.403313094	13.85227207	16.06744677	1.973873367	2.284107793
GEN1_2	4.552794957	5.395736848	17.46488248	15.27896207	8.207398816	8.657912488	13.8351634	15.18747778	2.301252515	2.079355609
GEN1_3	4.69292206	5.135356663	15.87688557	13.14939463	8.507385167	9.055546271	13.66458952	14.87317348	2.515780598	2.234300527
GPN1_1	6.262199089	6.137203448	20.34380539	17.67743125	10.25120348	10.19176178	14.68459152	16.03566224	3.444264304	3.437889688
GPN1_2	5.809181841	6.692191761	20.64165225	18.65434049	8.516893397	9.176086995	15.12788344	16.74780025	2.773662769	2.808953275
GPN1_3	5.791898643	6.057261004	19.40867457	18.00269039	9.634203456	9.933245787	16.52870016	17.37342603	3.401313409	3.172964502
GTF2H1_1	5.659480967	6.354191634	22.56284488	19.52331606	7.857334406	8.901668314	15.60233114	16.70056454	2.480519956	2.577941908
GTF2H1_2	4.281231591	4.744094962	18.541710333	15.91792543	8.209216261	8.17830635	15.22234666	15.6704925	2.16342558	2.333409233
GTF2H1_3	5.284788305	6.247314439	22.8281649	20.25905229	8.227549308	8.408025013	15.57670138	17.09506132	2.471111281	2.052918379
GTF2H2_1	4.567444985	4.67117394	15.93665656	14.24503077	8.509699711	9.109289171	13.94386868	15.42744157	2.119541476	2.2046965
GTF2H2_2	4.716443784	4.541848632	17.52125426	15.93300345	8.300856277	8.527896323	15.93028379	16.80738901	2.731074568	2.22544432
GTF2H2_3	4.008851619	4.444286066	15.74306857	14.48476131	7.412374748	7.472407472	15.16066906	15.70849019	2.384412787	2.272357061

【表４２－１２】

GTF2H3_1	3.955176144	4.775446579	16.64533703	14.63899943	7.765497292	7.945230233	14.00359402	15.10333149	2.33625778	2.266201703
GTF2H3_2	4.321303996	4.761333784	17.6464381	15.37903915	7.355199819	8.330848545	14.03586451	15.77055564	2.218243943	2.239014053
GTF2H3_3	4.636493517	5.265181237	17.86662909	16.37619874	8.682530671	8.997792494	15.74959672	16.88726063	2.682952022	2.412502529
GTF2H4_1	4.803238666	5.369038772	19.46032526	17.94820717	8.168574402	8.448500424	14.96017569	16.06563117	2.073489101	2.190475217
GTF2H4_2	5.271209601	5.705195128	21.90195927	18.83565301	7.697128711	8.216656944	14.93184468	16.41999418	2.293835129	2.232215729
GTF2H4_3	6.355698891	6.996154848	24.39736156	21.11329615	8.398179764	8.927481344	15.53066443	17.95409253	2.264925302	2.438094657
GTF2H5_1	4.232033568	5.024380061	17.40442656	14.99384262	8.118370711	8.341210035	15.17796859	16.66037498	2.251761265	2.083995845
GTF2H5_2	4.290027011	4.703708967	18.63024198	14.65104432	7.354876631	7.633863965	14.9050576	16.36316233	2.275159354	2.350477996
GTF2H5_3	4.458398744	5.406385495	16.98212285	15.47954434	8.079987253	8.270305196	14.23585585	15.50678153	2.188612354	2.396894165
GTF3C4_1	4.827248223	5.539982999	16.93632425	15.29153135	9.850787295	10.02603104	15.6323788	16.92596711	2.765306122	2.603276889
GTF3C4_2	4.353250607	5.552230516	16.48851149	15.96576261	8.303153635	8.695411862	15.74616489	16.54705903	2.620114513	2.07089435
GTF3C4_3	5.110383414	5.756478202	17.32174656	15.77878117	8.641013677	9.126472974	15.5881618	17.33820063	2.558657957	2.692240914
H2AFX_1	4.543893457	4.747822443	16.6150201	14.66834241	8.314677509	8.830349261	13.73143323	15.49958101	2.304548766	2.302503347
H2AFX_2	4.510469029	5.153481614	16.41862796	15.26920299	8.461498555	8.645244631	14.40914645	15.89927146	2.132064736	2.303131278
H2AFX_3	4.954835836	5.084384248	16.02828181	14.90382302	8.332019476	8.855089361	14.07521835	15.72847569	2.286965491	2.224066827
H2AFZ_1	5.25430349	5.52201691	17.70353495	15.62071533	8.767935587	8.535829167	14.14455811	15.70550566	2.176225015	2.264087279
H2AFZ_2	4.790737348	5.665210165	18.05309735	16.7730020	8.601013039	8.427074013	14.36125345	15.69456481	2.108092599	1.95971564
H2AFZ_3	4.899971865	5.741941375	17.26675525	15.38754322	8.279162477	8.173649902	13.97518856	14.54004446	2.595631859	2.146467854
HAT1_1	3.967974181	5.955445105	15.24728476	14.17893542	9.227283831	9.438286432	14.19917553	16.01504689	2.25434113	2.009143095
HAT1_2	3.921915755	5.075252714	15.74066278	13.91942859	8.891728077	8.836833461	14.13043478	15.59630528	2.252082012	2.195032722
HAT1_3	4.179026673	4.660198711	15.39832575	13.62857421	7.961565138	8.622292553	13.77081781	14.78513113	2.174910065	2.090608187
HDAC1_1	4.170512991	5.239539705	15.77545287	13.40260562	8.385502626	8.762728247	14.57484747	15.71812546	2.443952394	2.111553785
HDAC1_2	4.359289257	4.939541537	14.78063353	13.1200310	8.507959089	8.431197049	13.92403524	15.30222783	2.207246744	2.29837457
HDAC1_3	4.192704816	4.861663573	15.95809782	13.85746308	8.317127111	8.533461548	14.6387076	15.8417757	2.204117401	2.516371634
HDAC2_1	6.034588495	5.868442512	20.06325474	19.03724981	7.468667817	8.415623197	14.69649405	14.65347402	2.051745192	1.865265836
HDAC2_2	4.581687675	4.722132991	16.90140845	14.7368686	9.196061241	8.645659375	14.55930544	15.68539542	2.044647162	2.123796245
HDAC2_3	4.921111946	5.361860152	17.70199547	14.61778848	9.048076729	9.074500032	15.49802492	16.6480576	2.603394693	2.264735371
HELQ_1	4.322059768	4.877806214	16.9260188	14.34441744	8.341653245	8.24542118	14.30775954	15.26856553	1.603744996	1.676883778
HELQ_2	4.836281521	4.255803368	13.86744209	12.2748499	7.419691665	6.528900869	12.86463799	15.00125439	1.82125196	1.859410431
HELQ_3	4.79553668	5.677475884	16.37638617	15.50661795	8.544609817	9.375662048	14.5898628	16.10562205	1.58454156	1.57193811
HIRA_1_1	4.250185598	5.49789484	16.26364526	15.1628342	8.705990914	8.932910408	14.30910156	16.14036372	2.235198091	2.217273826
HIRA_1_2	5.006399344	5.521132663	18.07890183	15.7165415	8.560660445	8.62692379	14.39209686	15.08062897	2.20360465	2.115119233
HIRA_1_3	4.415227785	5.284910902	17.42140657	14.67725182	8.693291726	8.822990109	14.31841009	15.48509316	2.035234954	1.961632954
HIRA_2_1	3.983796624	4.297171646	14.50486594	12.76146965	8.084419329	8.694063321	14.33507515	14.77634189	2.21096021	1.78458521
HIRA_2_2	4.706151507	5.243410401	16.13956335	15.14123472	7.492393449	7.666011743	12.05223813	13.50095277	2.191214991	1.615878212
HIRA_2_3	4.365320176	5.103527252	16.21489422	15.04112083	8.617659562	8.801418513	14.65491031	15.5913737	2.139154161	2.114781415
HLTF_1	3.57307877	4.100505542	22.35622809	20.81615803	7.069272969	7.347913886	19.32869552	20.36229234	1.329444975	1.403325555
HLTF_2	3.535056662	4.470371296	22.11401993	20.20371891	7.262126201	7.287067974	17.54512769	19.73849411	1.547494477	1.287566913
HLTF_3	3.897268549	4.626258973	23.30930534	20.93179337	7.553347263	7.834198961	17.28866986	18.62167963	1.579943039	1.468053871
HMGB1_1_1	4.711256291	5.252348406	15.22534397	14.79213492	8.761026125	9.302523662	14.59014776	16.24148979	2.152386114	2.010885424
HMGB1_1_2	4.164548547	4.840329367	15.26430317	14.76625517	8.273024753	8.516007772	14.14864853	15.48932653	2.221401562	1.848838044
HMGB1_1_3	4.150111887	4.279514061	14.66984139	13.03071714	7.726173614	8.647625333	13.62192926	14.91151366	1.933185376	1.915986703
HMGB1_2_1	4.152605809	4.873372386	16.0131047	13.91501963	8.656194728	8.874623475	14.06057752	15.28834744	2.058234589	2.230079821
HMGB1_2_2	4.803673608	5.265637749	15.55506539	14.4923119	8.532640968	9.050857345	14.07227075	15.66422667	2.157686413	1.946164107
HMGB1_2_3	4.06003248	4.761274263	16.09058488	14.72605353	8.47605533	8.278483649	14.21012162	15.37524366	2.250672048	1.963692028
HNRNPA1_1	4.413947401	5.178668121	16.71275329	14.94476401	8.025984833	8.359914168	13.76237839	15.11079921	1.966523046	1.838811364

【表４２－１３】

HNRNPA1_2	5.015444438	5.463911025	17.22149842	16.32247359	8.562305871	8.951237526	13.89673771	15.58086513	2.087036294	2.139334516
HNRNPA1_3	4.677572866	5.374665477	16.98930793	15.71694114	8.261576093	8.667133692	13.49206868	15.29617597	2.203075443	2.279211019
HNRNPUL1_1	4.726240302	5.110846024	16.53519694	14.46546276	8.600350031	9.260635055	14.37414147	15.89240765	2.297997347	1.710326353
HNRNPUL1_2	4.616650462	5.366789431	17.43563013	16.82705146	8.227085746	8.403951038	14.07036749	15.7760842	2.27528204	1.985773874
HNRNPUL1_3	3.897803294	5.028124908	15.58219322	13.46044317	7.887050709	7.777449254	14.02111775	15.0754979	2.314272587	2.130883075
HNRNPUL2_1	4.829055325	5.593657153	18.82430344	17.34154362	8.092577436	8.797555614	14.57371351	15.69373802	2.033758181	2.307243919
HNRNPUL2_2	4.472020923	5.282122048	16.09160284	14.56153714	8.516282353	8.921519092	14.11382166	15.35181374	2.358374726	1.968894772
HNRNPUL2_3	4.385851163	5.518749944	16.40289396	14.40459038	8.574822166	8.207017047	14.08426941	15.5806173	1.841782879	2.16415183
HP1BP3_1	5.00017887	5.546492061	15.54649206	14.55966005	8.314091268	8.807964513	14.3350047	15.91496956	2.408529362	2.129263037
HP1BP3_2	4.320586195	4.678924623	16.2994443	14.33662632	8.213783931	8.119193103	14.17132264	15.59121746	2.397727692	2.198739046
HP1BP3_3	4.162813856	4.686656147	15.66572318	14.26373926	8.37191787	8.755596615	13.88522208	15.50874731	2.348049248	2.172433125
HUS1_1	4.849205675	5.038604117	15.37577097	13.70935327	8.708829233	9.112017876	13.78944501	15.50390733	2.304896098	2.355874592
HUS1_2	4.400870609	5.312435887	16.0915689	14.49400731	8.014134234	8.366851099	13.79574518	15.11231151	2.260910709	2.317703397
HUS1_3	5.303145131	5.568987562	16.40685931	14.71635601	8.848455498	8.794599579	14.46999132	15.88149898	2.410968246	2.247236452
HUS1B_1	4.567232347	5.386065585	15.65429183	14.20087205	8.505259423	8.941038532	13.938742	15.71925862	2.392703863	2.032004584
HUS1B_2	4.564785411	4.962488	15.15137632	14.72517663	8.409350597	8.523510033	14.25605289	15.82943279	2.583088564	2.227272727
HUS1B_3	4.116648011	4.887394099	15.13577119	14.59103895	8.623934534	8.491223905	13.7260118	15.41924667	2.283014821	2.179788661
HUWE1_1	4.406859414	5.245126195	17.98634242	16.03312704	8.578929475	8.711975684	14.26176396	15.40667113	2.293281434	1.996970114
HUWE1_2	4.668167685	5.115591074	17.49567207	15.12012791	8.471907163	8.656290416	13.89774154	15.41512736	2.295616609	2.055051376
HUWE1_3	4.908084727	5.379412048	18.60017111	16.49270054	8.811525728	8.774381722	14.60250547	15.33729129	2.227915424	2.236342733
ING3_1	4.64935596	5.574662081	16.26644496	15.97202996	7.852796425	8.061879925	14.22657196	15.41348777	2.058187569	2.232926771
ING3_2	4.063714099	4.617913811	16.59492698	14.81344006	7.50329873	7.52201145	14.09128856	15.45084372	2.225743553	2.203681023
ING3_3	4.357333505	5.126289696	16.47962794	14.65526313	7.065642119	7.431728933	12.90454704	13.88544031	2.170159504	2.263779526
INIP_1	5.312267658	5.924427086	16.04663166	15.14084016	9.194973878	9.665233815	14.43317793	16.1022047	2.233036824	2.349477573
INIP_2	5.047451079	4.74353038	17.1858838	13.78647967	8.345035663	8.605221494	14.01718893	15.29565011	2.247533041	2.053447899
INIP_3	4.643945993	5.042098132	15.26531492	13.89817121	8.672055236	9.064942874	14.22145747	16.63461773	2.513892564	2.211133492
INO80_1	6.314897642	6.176484196	20.95268145	18.44003513	7.658085695	7.544990655	12.01541898	13.04226329	1.857251731	1.69320435
INO80_2	6.135478195	5.827879072	19.42256219	17.74960599	7.556143412	7.460763268	12.60612629	13.39018163	1.817954332	1.691011035
INO80_3	5.054988147	5.736002374	17.52953571	14.20737892	8.50653143	8.386302888	14.12401113	15.65661946	2.160648436	2.343017807
INO80B_1	5.480872713	5.911643933	18.75220523	16.39195915	6.620004593	6.42922528	11.17694463	12.50573058	1.924341756	1.545656331
INO80B_2	5.081333766	5.822007741	18.0552966	15.73547531	7.376275265	7.656632663	12.70627191	13.53483668	1.873688883	1.953074435
INO80B_3	5.619253896	6.29079178	18.98462979	17.19722409	6.717177352	6.734786656	11.74756437	12.45471014	1.749670352	1.542659925
INO80C_1	5.038119047	5.125666464	17.7813851	15.93525507	7.314370151	7.537577049	12.35868931	13.20341581	1.889669415	1.632605121
INO80C_2	4.695010156	5.229656642	16.77775281	15.06188777	7.874882705	7.700354611	12.57452423	14.09915868	1.759634475	1.957288355
INO80C_3	5.054552111	5.707163226	17.5545038	16.46900662	7.485783813	7.616083009	12.32514046	13.82400571	1.942998861	1.889550195
INO80D_1	4.278936896	4.772201998	15.95069836	13.93336508	8.772706281	9.232899284	14.7603277	16.19511091	2.259644015	2.162946266
INO80D_2	4.073871409	5.014967942	15.62108103	13.48714772	8.580409068	8.947304177	14.09489425	15.68974063	2.333627112	2.333020701
INO80D_3	3.960112942	4.846727857	14.90959932	13.19790924	8.206865994	8.453926738	14.54921423	15.84712338	2.090692812	2.195376931
INO80E_1	3.48311192	3.713596676	14.75224015	13.25476763	7.236640419	7.431219062	13.10037486	14.59233703	2.236694469	2.157833268
INO80E_2	4.386542393	5.474017367	16.97052947	15.06688196	9.10521093	8.385342113	14.22268716	15.74611797	2.319301698	3.000900027
INO80E_3	4.386047846	5.155225779	16.5800162	15.1458424	7.867272817	7.476622603	12.25586812	13.80236018	1.866806905	1.839132061
INTS3_1	5.245632023	5.905617196	18.16340513	15.56534586	8.604267724	8.798532456	14.43677051	15.82162471	2.21750313	2.259100152
INTS3_2	5.863728702	7.187024353	19.26731706	17.88129151	9.466800028	9.936987676	15.35175586	16.65236316	2.515738382	2.21792919
INTS3_3	6.426089649	7.156619873	19.99290955	19.24588401	13.37224837	13.09650634	20.66990022	21.36454362	3.613473439	3.320082796
INTS6_1	4.271707786	4.596636491	16.16760829	14.74547264	7.356785014	7.762675297	13.9474566	15.09309249	2.099671821	2.377372077
INTS6_2	4.562475861	5.030887746	17.31042139	14.24922001	8.469002976	9.386145214	14.13696364	16.06845167	2.332732569	2.202224364

【表４２－１４】

INTS6_3	4.740460778	5.519385376	16.71207452	13.84924233	8.177366538	7.970471693	14.58331535	15.76423003	2.431538141	2.371814451
IPMK_1	3.844503152	4.542316802	15.70166048	13.53321662	8.66665085	8.701273295	14.27668193	14.63823243	2.312998092	2.477187734
IPMK_2	4.047727246	4.805309834	16.3471375	14.35301407	8.617333467	8.576880991	14.115227	15.70123029	2.393599722	2.153015539
IPMK_3	4.266331764	5.014034638	15.04872346	13.03190263	10.22692773	10.40086674	16.58220427	17.47207588	2.557893144	2.363293011
KAT2A_1	3.84026981	4.831567378	15.7685851	14.10974953	8.668321373	9.184624934	15.15923667	15.95757407	2.283804639	2.176246537
KAT2A_2	3.699813616	4.379134139	14.83477011	12.66858096	8.28277404	8.305541379	14.00900351	15.30357313	2.11489276	2.236557957
KAT2A_3	4.129076464	4.928312653	15.64844305	13.66865351	8.462886847	9.975289922	14.58293823	16.5516326	2.162892926	2.160320243
KAT2B_1	3.649581301	4.487324379	16.25254812	13.80664746	8.057248719	8.634466959	14.82587595	15.68269191	2.041066503	2.179142042
KAT2B_2	4.365680897	4.629358581	15.25523774	12.79294381	8.355271249	9.100003001	13.79664331	15.45262846	2.116427547	1.959951971
KAT2B_3	4.563919669	4.669408803	16.42350195	13.84948565	8.583817745	9.014434879	13.91937291	15.63381425	2.16295577	2.429265504
KAT5_1	4.100142768	4.647542679	15.41944609	14.63358458	8.366506326	8.381186656	14.25351126	15.43165178	2.316606086	2.223369026
KAT5_2	4.018427654	4.634445389	15.8413817	13.8421614	7.926634804	8.356622655	14.25689645	16.00601905	2.030023073	2.387605518
KAT5_3	4.847927741	5.302009115	16.772059	15.95868838	8.583623631	8.722782173	14.58418566	15.98993877	2.21008973	2.625020192
KAT6A_1	4.135321871	4.983943963	16.24519314	14.77207206	8.023461762	8.593463907	14.49693939	15.54251602	2.146695405	1.949544213
KAT6A_2	4.579995241	5.115509845	15.62706426	13.90547264	8.597991858	8.878303362	13.76632336	15.10283576	1.981249061	2.235854725
KAT6A_3	4.446174327	4.844490775	15.38304416	13.79775485	8.499246494	8.851642277	13.55497318	14.89991269	2.204958593	2.09009619
KAT6B_1	4.028396896	5.295873717	16.86699221	14.36532176	8.462688713	8.794580688	13.71901426	15.40590406	2.260360114	2.13739606
KAT6B_2	4.078406576	4.741031108	16.25240224	13.99611099	8.441837798	8.540538788	14.05216913	15.20757131	2.132478869	2.196537763
KAT6B_3	4.436741894	4.92005898	15.89384053	14.35707904	7.97201206	8.563603551	13.70413908	15.42228272	2.036952849	1.909325867
KAT7_1	2.618240617	3.284004167	11.81241615	10.57646991	8.292463183	8.986956101	14.36940457	14.81759502	2.164039658	2.299921008
KAT7_2	3.200531372	3.777359086	13.74756381	11.20141053	8.573602306	8.720925905	13.80190059	14.86063263	2.083426702	2.270918773
KAT7_3	3.476271565	3.682812726	12.26587086	11.36704521	8.895273632	9.49301506	14.25873027	15.03617024	2.040644827	1.966041106
KAT8_1_1	9.722103827	10.36507781	23.80927603	21.77021847	7.196931226	8.383771414	12.68031236	14.86295082	2.35339693	1.559157039
KAT8_1_2	4.342364251	4.656544159	14.84038473	15.09441511	8.341121495	9.182535528	13.93701128	15.21940556	2.191511507	1.969523038
KAT8_1_3	8.825726584	9.168890983	23.57554411	21.36880767	7.392392766	8.322658417	11.7932052	14.38805956	1.53618853	2.169180467
KAT8_2_1	4.484684868	4.867066632	15.5713552	13.7224653	8.608325146	8.534475266	13.69227282	14.91241137	2.162894685	2.253567583
KAT8_2_2	4.155516599	4.820234221	15.65356758	14.01800593	8.158730616	8.509630701	14.07332242	14.9955773	2.258520517	2.172616734
KAT8_2_3	4.047284766	4.962668977	15.20995591	14.32883135	8.424679176	8.586293163	14.55315083	14.49262912	2.542499254	2.220160594
KDM4A_1	4.505251673	4.962361019	17.0364094	15.34046294	8.782748567	8.772426521	14.96928999	15.91050581	1.922975845	2.291319591
KDM4A_2	4.30527995	5.143065188	16.3063422	14.06398724	8.575897549	8.673357102	14.47634519	15.28668324	2.18892437	2.281745139
KDM4A_3	4.347282948	5.034667683	16.91308538	15.21440063	9.109219325	9.416888949	14.27927025	15.91946013	2.557607957	2.268263249
KEAP1_1	4.275491135	5.105928774	17.00442165	15.36262625	9.056279913	7.999424157	15.31328717	15.91480992	2.501025505	2.3022343
KEAP1_2	5.114029236	5.3736356	16.43476731	15.42636568	9.257995933	8.531253503	14.71396543	15.72788386	2.144321541	2.161747366
KEAP1_3	4.492162016	4.972574305	17.07067743	15.85858909	8.229331116	8.556164808	14.10931654	15.36495386	2.08029675	2.146161264
LIG1_1	2.585325478	2.343116201	10.50048664	9.741614867	6.155595835	6.57543511	10.35995886	11.51587021	1.942837291	1.707977505
LIG1_2	2.806537735	3.036903615	11.43592483	9.365536771	6.543774997	6.928891603	11.32585501	12.10600433	2.030178019	1.905756899
LIG1_3	2.573816372	3.339032485	11.38896041	10.46557623	7.702241872	7.934650524	12.4843571	13.6625979	2.133478767	2.020628347
LIG3_1	3.399938259	4.302106616	15.90283883	12.97966611	6.760828973	7.302997687	12.66835521	13.81151643	2.029221421	1.866710749
LIG3_2	3.377419973	4.117850788	15.19031245	14.03800373	7.436293642	7.373422907	12.3039988	14.49206764	1.652553012	1.841217429
LIG3_3	3.411419856	4.075295065	15.24862206	13.72196665	6.996859586	6.695504433	11.72615876	13.91688147	2.141884088	2.029630802
LIG4_1_1	4.365966324	5.116446222	16.07767382	14.45672123	8.555193463	9.001623539	14.45779385	16.00124102	2.513216317	2.093695507
LIG4_1_2	4.571704077	4.901205706	16.33428575	14.15071035	8.772118415	8.809447513	14.36137778	15.95593559	2.503457424	2.382919655
LIG4_1_3	3.837521568	4.434399135	15.36018195	13.77848092	7.887343484	7.984990316	14.15039645	15.71883902	2.33224894	2.438907293
LIG4_2_1	4.066219281	4.952862105	16.66810884	13.99155668	8.445677415	8.603233307	13.67797914	15.97219191	2.155300092	1.97972543
LIG4_2_2	4.319434707	5.09560018	15.99143955	14.25238634	8.337487537	7.954570914	14.06859235	14.59000131	2.33647019	2.516381775
LIG4_2_3	3.953961938	4.688660395	16.15446425	14.24927809	8.816669787	8.550419226	14.20376418	15.14784401	2.292636047	2.356153736

【表４２－１５】

MAD2L2_1	4.716126061	4.939733402	18.19541037	14.95293894	8.042019149	8.770996175	14.41724247	15.63482731	2.587135895	2.503355457
MAD2L2_2	3.436653154	4.322153822	15.07563064	13.64210688	8.171549137	8.711555871	13.62794467	14.92566599	3.272191666	3.573802387
MAD2L2_3	4.06949203	5.007495387	16.67467369	14.61290081	8.238597372	8.390599421	14.0759016	15.73155505	2.424840904	2.216172972
MAU2_1	3.970379125	5.269280245	16.21920241	14.48665169	8.453844917	8.515467234	13.42067256	14.77186516	2.170222436	1.965672389
MAU2_2	3.685500533	4.397677295	14.56338241	12.53655506	8.072941367	8.230434933	13.56106456	15.12136481	2.331811142	2.188120748
MAU2_3	3.906694111	4.676896741	15.96202671	14.12733307	8.045854106	8.49114427	14.08221066	14.59328095	2.035092193	2.134150077
MBD2_1	4.476716118	4.713761036	16.09367644	14.1050782	8.387377148	8.930866363	14.47188318	15.2264901	2.18019642	2.240801504
MBD2_2	4.124108691	4.756496625	17.27773744	14.39263624	8.177413966	8.365202043	13.13722557	14.84671799	2.295643929	1.879767526
MBD2_3	3.876778902	4.762094803	15.87145367	13.84009827	8.84412131	9.227492352	14.18026459	16.12148304	2.26740516	2.325620221
MBD3_1	5.27454693	5.130440329	16.67985083	14.43619176	8.347173563	8.330364142	14.42322707	15.74255904	2.166622305	1.983217736
MBD3_2	4.622875922	4.989241179	16.3867046	14.38596063	8.273209136	8.671236154	14.42042445	15.48403796	2.268341222	2.246386692
MBD3_3	4.250318013	5.079729224	15.35291179	13.37459035	8.080627443	8.213619914	13.80255618	14.71527856	2.177283219	1.98512795
MBD4_1	4.960821887	5.251751891	16.85989632	15.40593233	8.551613565	8.438946995	14.20698229	15.72179039	2.363864093	2.18534056
MBD4_2	4.342615092	4.698925749	16.38849176	14.19359185	8.618019783	8.656664365	14.41021744	15.57663347	2.381714759	2.221926753
MBD4_3	4.650597652	5.75530658	16.42883336	14.88820368	8.539633707	8.856033108	14.17427415	16.12997533	2.056603293	2.182057775
MCM10_1	4.092950678	4.56475436	16.8173645	14.70038468	7.502781299	8.008779156	13.32677155	14.35363061	2.334499262	2.319537566
MCM10_2	4.020002724	4.507739776	16.46904444	13.90442744	7.561614413	8.233268897	13.47942678	15.45433955	2.165884264	2.149428325
MCM10_3	5.370783876	5.879059351	19.63707064	15.2918412	6.241367726	7.799496807	10.36412358	12.74230896	2.128800061	2.000764623
MCM2_1	4.481663893	5.241265827	17.34932367	14.31064816	7.112079535	8.726913312	11.16885062	12.59794629	2.176045115	2.115513766
MCM2_2	5.18418585	5.55740867	17.98685576	15.95847653	7.012529241	8.042564178	10.98079334	13.02073426	1.936542066	1.810892082
MCM2_3	5.249711554	5.423424456	17.62017128	15.49809131	6.998942143	8.079482837	10.16926318	12.23150071	1.916463743	2.017055286
MCM6_1	4.626777436	5.258235919	16.83008316	14.73658436	7.351559896	8.270240325	11.70484562	12.72251403	1.949203677	1.705852068
MCM6_2	4.679802856	5.567512261	17.85874693	14.42825259	7.536742241	8.375058866	11.34471916	13.79754054	2.029753288	2.000478583
MCM6_3	4.237357594	4.916883914	16.3036446	14.4093742	7.859224504	8.678780798	12.27266344	14.18481381	2.14713603	2.027344362
MCM7_1	4.663640401	4.466392099	15.92140887	13.5262153	8.339614133	8.174934563	13.33434803	15.25144032	1.929884538	2.266849865
MCM7_2	4.671898379	4.865401902	15.89371753	14.19870441	8.25128999	8.522453622	14.10328672	15.58436723	2.256671545	2.156642779
MCM7_3	4.259334416	4.866354612	16.13075555	14.59962191	8.207742871	8.135504431	14.02255063	14.9065017	2.190010822	2.287976108
MCRS1_1	4.289891001	5.171718568	15.35799017	14.0144174	8.47582264	8.304308566	13.9021771	15.56043059	1.90556288	2.199115149
MCRS1_2	4.478997695	5.302518886	15.83211771	14.41140722	8.577610397	8.77788108	14.32281476	15.55417874	2.347186098	2.242659996
MCRS1_3	4.312581897	5.114883537	17.11743296	14.87584293	8.175336869	8.436644504	13.81648622	15.82096394	2.116051021	2.161861214
MDC1_1	4.149113019	4.566836811	16.1637894	14.46622462	7.969097703	7.978636765	14.39447324	15.06333937	2.229139962	2.323790455
MDC1_2	4.322883409	5.080942163	15.66985118	14.04252728	7.961736117	8.463402768	14.04319942	15.08959281	2.177987495	2.054334337
MDC1_3	4.748651396	5.28491484	16.18682977	14.42337686	8.208866586	8.446188448	14.06293537	15.49072736	2.129923392	2.208664184
MDM2_1	4.072429582	4.965357968	15.87004966	13.21203203	9.083335469	9.452431936	14.51789922	16.75494033	2.302887105	2.226851967
MDM2_2	4.292016506	5.368219438	16.02221933	13.57727176	7.823244797	8.799056688	14.06233361	15.96380168	2.154506167	2.114059676
MDM2_3	4.397692775	4.803450847	15.85211187	14.44605665	7.780110058	8.207367085	13.91833201	15.49345537	2.228319103	2.163507159
MEAF6_1	3.038792566	3.800225014	13.55253375	12.08722531	7.686319349	8.194516441	13.61110499	15.22352941	2.226641833	2.128102816
MEAF6_2	2.865035699	3.604542341	11.87042353	10.69631693	7.233888559	7.704034658	13.06018731	14.28463657	1.993988225	1.734707343
MEAF6_3	2.568624578	3.130390341	12.37183595	10.29665526	7.240036328	7.322336279	13.51269953	14.70062324	2.096588317	2.025267455
MGMT_1	3.966076746	4.99994795	16.32237391	14.46117726	8.627217593	9.364569169	14.16321205	15.94296163	2.269518842	2.283020612
MGMT_2	4.90524547	5.142573363	16.51365189	14.0509421	8.626593859	8.64071507	14.37729487	15.69574013	2.296954722	2.188125019
MGMT_3	4.439862916	5.101053263	15.6808843	14.22978859	8.531385549	8.487781414	14.27421096	15.20104695	2.50844453	2.24328215
MLH1_1	24.52788782	26.18998791	39.7360053	37.16442622	13.72259075	13.5165197	18.97635437	20.83294099	3.061656431	2.837294333
MLH1_2	24.00141284	26.04582639	42.02837688	37.80204272	13.51382408	13.0151328	19.03502177	20.60443358	3.115985389	2.905403595
MLH1_3	20.84316578	22.94876785	38.50072075	35.58391552	11.29053121	11.72741522	18.54667397	19.71844169	3.189060959	3.147181566
MLH3_1	4.201531383	5.233236782	16.78337142	13.92527119	8.547770925	9.0891446	14.57914641	15.69102339	2.399778055	2.128913926

【表４２－１６】

MLH3_2	4.26448659	5.312400688	13.51479428	14.71380552	8.627582544	9.429768041	14.92466159	15.92131453	1.931589537	1.933054072
MLH3_3	4.321424657	5.021807236	13.71710694	14.56883514	8.67236708	9.065936892	14.23266133	15.74147121	2.240763642	2.393443788
MMS19_1	4.151882065	4.802648833	16.4293628	14.37698771	8.759983428	9.060272857	14.2311674	15.73410798	2.250310846	1.915103899
MMS19_2	4.590821816	4.613699863	15.76047356	14.24315583	8.129976716	8.670157869	13.82523276	14.62811971	2.236738539	2.110205929
MMS19_3	3.809256399	4.739113302	16.24472574	14.86000694	8.280153293	8.673984912	14.01721122	16.1612799	2.38044194	2.16499571
MMS22L_1	4.484508749	5.122624079	17.39438648	13.66463858	8.314327162	9.318756508	13.53848301	15.40637353	2.279307746	2.294583352
MMS22L_2	4.22832961	5.004687586	15.48547923	13.76601625	8.144163689	8.561120799	13.33524075	14.79391412	2.17417351	2.343621222
MMS22L_3	4.240103037	4.845618419	15.23448822	12.83594795	7.600151631	8.189416145	13.27140764	13.88197359	2.186632079	2.24782773
MNAT1_1	7.349856792	8.275383525	25.11531284	22.2249372	9.529486236	9.973128418	16.30826274	17.13646306	2.440492781	2.464997574
MNAT1_2	6.215617128	6.904052829	21.80952236	19.34675054	8.193338896	8.314506228	14.38136703	15.73216907	2.201989702	2.05641283
MNAT1_3	6.396515239	7.114544161	22.25804549	20.52782762	9.911797723	10.27119088	15.78665237	17.72420992	2.252269147	2.055884363
MORF4L1_1	4.2148427	4.914473054	14.49753149	13.26812113	8.223195533	8.462127986	13.59200119	14.30256786	2.194787738	1.955846828
MORF4L1_2	4.491895233	5.402290334	16.0138241	14.74985584	8.671028783	9.122414883	14.15187464	15.58243937	2.079520164	2.142560158
MORF4L1_3	4.073055898	4.664187669	15.30464593	13.91065953	8.360080774	9.007285238	14.11217369	15.49006914	2.22721473	1.99496397
MPG_1	2.134781448	3.013683452	9.966803283	9.327628494	7.904392803	7.732862564	12.27336751	14.61676218	1.946607212	1.908325034
MPG_2	4.006394817	4.434166694	15.3485751	13.92415226	7.969470693	7.99851152	13.3371829	14.949137	2.304868047	1.983286169
MPG_3	3.919399583	4.566410153	15.84999894	14.06961939	7.961185039	8.131350741	14.0935688	16.27311014	2.303652623	2.13195858
MPLKIP_1	4.713631312	5.259880256	15.85710545	15.16731238	8.422511531	8.86236859	14.82051356	15.54864456	2.139852264	2.251714266
MPLKIP_2	4.4084854	5.058765379	15.76099852	14.15907841	8.809271566	9.049475434	14.30047237	15.44662197	1.952715957	2.259193391
MPLKIP_3	4.393669631	5.140073082	15.81542393	14.4154262	9.323610135	8.555852542	14.65508473	14.17691117	2.449527873	1.990770066
MRE11_1	5.082983456	5.247796585	17.11236315	15.22655384	8.634723242	9.006281054	14.09346435	15.22680067	2.064647148	2.108542423
MRE11_2	4.363899358	4.776187443	16.337625566	14.287899	8.217571095	8.538630944	13.80856902	15.62491176	2.163867337	2.1634264
MRE11_3	4.612789449	5.225630565	17.43274965	14.63136992	8.138159669	8.563653357	14.09994666	15.17203668	1.893782639	1.876172608
MRGBP_1	4.082560691	4.614110175	16.76633798	13.76319051	7.107011124	7.432849645	11.78596362	13.3693591	1.81696836	1.647610412
MRGBP_2	3.985614712	4.681480931	15.31230571	13.45264252	6.142203878	7.152420104	10.61462792	11.48168466	1.497887594	1.429356789
MRGBP_3	4.087306364	4.017644115	14.65106539	13.86382253	6.377289297	6.819567811	10.31449779	11.56231992	1.632504968	1.286830772
MSH2_1	25.84002685	28.51131311	40.23851233	36.92486052	26.48885368	26.8687492	27.9517387	29.53375849	4.3524466	4.024734507
MSH2_2	19.93153462	23.61066212	38.67568361	35.13799243	19.35661349	19.78760792	24.41752376	28.04660363	4.525132914	4.223749488
MSH2_3	24.74936654	27.61342048	41.87381396	37.91091005	25.42136755	25.44123024	28.80731032	30.51203228	4.220186675	4.159716293
MSH3_1	5.064599463	6.015987266	18.68152666	17.58058457	8.390723276	8.570678558	13.88374073	15.38693123	2.565862351	1.766862775
MSH3_2	4.895446316	5.793005459	17.64977982	16.91366641	8.591540749	8.984927891	14.5856703	16.29847232	2.02655537	2.040446492
MSH3_3	4.444983944	5.499507263	16.60816034	15.13276391	8.160666851	8.851394604	13.67334514	15.08402034	2.084273092	2.111280988
MSH4_1	4.162333778	4.957654572	16.1585198	14.45900023	9.060161576	9.380418548	14.90904867	15.59863229	2.361278902	2.490235901
MSH4_2	4.414351757	4.587751856	15.76401132	14.24575731	8.471113516	8.455056818	14.85726454	15.0706677	2.092262986	2.267896492
MSH4_3	4.477314465	5.227720997	15.89590786	14.79468167	8.506860301	8.950583009	14.60876544	15.47556147	2.314365054	2.083780881
MSH5_1	4.48446581	4.88787285	16.03286541	14.04888491	8.458884491	8.904202594	13.86822443	15.07805824	2.018718404	2.286737921
MSH5_2	4.659607933	4.653663188	15.91097583	14.04746333	8.254030809	9.337038735	13.79816039	15.07800662	2.008671257	2.178509958
MSH5_3	4.637715998	5.476221514	17.16560891	15.78796631	8.655266951	8.949478457	14.46905276	15.79605958	2.216168156	2.232518955
MSH6_1	25.63032326	28.27811307	39.88632069	35.65686765	24.11700406	24.16269571	25.96819932	27.08089957	3.856222839	3.89872769
MSH6_2	25.13679544	27.38404668	39.57572639	35.70642643	18.08139514	17.63926072	21.98923777	23.48731707	3.583893146	3.413557259
MSH6_3	14.2001675	15.73859319	29.66844792	27.32354244	10.02721759	10.45265066	15.98747878	17.2078676	2.149373955	2.600518697
MTA1_1	4.575163399	4.81089143	16.20774477	14.07964681	8.361210712	8.458339449	13.99569913	15.60121351	2.294588361	2.057724346
MTA1_2	4.599691641	5.037761354	16.33968925	14.29381262	8.302931186	8.509368031	13.77202051	15.1222941	2.341585958	2.276107072
MTA1_3	4.438535498	4.955403965	16.06618381	14.64983404	8.126620968	8.765054569	14.13643003	15.28757287	2.323547697	2.48668319
MTA2_1	4.072756621	4.857188962	15.64144273	14.11683541	8.039962458	8.209704869	14.31884283	14.99973777	2.047893317	2.317182961
MTA2_2	4.041040261	4.864212971	15.66571932	14.05394413	7.906446932	8.08745619	14.64572056	15.2948927	2.121561824	2.164086612

【表４２－１７】

MTA2_3	4.337869821	4.810655999	16.19389387	14.46338749	7.928575661	8.594937421	13.77990431	15.13786309	2.186084289	2.106802705
MTA3_1	4.374570278	4.739681726	15.85556968	14.37702308	8.600929438	9.109388655	14.5597475	15.60207752	2.301586171	2.224347979
MTA3_2	4.4424276	5.211001251	17.57955037	15.36169525	8.180134509	8.760874032	14.48742189	15.50123918	2.059772065	2.024224965
MTA3_3	4.015157315	4.760893015	16.0979543	14.49305701	7.889358118	7.766087094	14.27625518	15.26257294	2.08707739	2.186383822
MUS81_1	4.190127971	4.949593871	15.56234763	14.47202621	8.899443994	8.584191586	13.9905376	15.32650621	2.238336075	2.161513764
MUS81_2	4.19340055	5.32186819	16.31109108	14.95299422	8.783770925	8.846194607	14.64692324	16.34375028	1.950360891	1.876918113
MUS81_3	4.571032265	5.066418778	17.32806044	15.56174472	8.493275696	9.164574283	13.76858379	15.64752021	2.378776428	2.021240151
MUTYH_1	4.421652946	4.68153741	16.71848106	14.57753492	8.906124457	9.275472754	14.86859972	16.65752937	2.626072041	2.372949289
MUTYH_2	4.704365396	5.27416804	16.41767444	14.62777699	9.246932895	9.509737319	15.49453503	16.46983198	2.656434475	2.490332968
MUTYH_3	4.277915405	4.64744906	15.60916231	15.07356405	8.233724444	8.52856362	14.43008975	16.39654285	2.323310949	2.187377012
NABP1_1	4.426034365	5.209188603	16.32056595	14.24362372	8.437078226	8.605058606	14.055381077	15.54723118	2.353709608	2.731685292
NABP1_2	4.57141074	5.28271971	16.48914625	15.05981641	9.217885519	8.857189266	14.40008494	15.83963395	2.042194603	2.101526364
NABP1_3	4.264159195	4.900535105	15.13132699	13.96322606	8.547836336	9.197101108	14.41803519	15.49706668	2.145728906	2.177784974
NABP2_1_1	4.091656741	4.576591611	15.44596758	12.63515365	7.753417653	7.899749916	13.31349666	14.76376472	2.261114464	2.32913688
NABP2_1_2	4.006073094	4.607306776	15.36973025	13.45357905	7.624233499	7.691223298	13.58871315	14.50624244	2.019703289	1.97110247
NABP2_1_3	3.950810575	4.92531995	15.59132652	13.73445551	7.849953883	8.04442669	13.64717666	15.07228097	2.184631852	2.022906835
NABP2_2_1	4.232654173	4.721813767	15.43456709	14.15629616	8.895851173	9.289465079	14.60669068	16.40307066	2.484975253	2.167510364
NABP2_2_2	4.501774393	4.900773316	15.16139633	13.89658216	8.832324329	9.089288408	14.37213797	16.50871479	2.158152789	2.088600461
NABP2_2_3	4.058554089	4.821125067	16.35347382	14.88622567	8.501149846	8.55072135	13.62566558	15.57590617	2.072857351	2.166402577
NAT10_1	4.913024503	5.918882205	16.27424944	13.07337772	8.795862973	9.892876272	15.1499717	16.58443597	2.171582919	2.299629679
NAT10_2	4.588159831	5.260550822	14.81614381	13.62623875	9.005634608	9.767431453	14.26171032	15.70489215	2.207609298	1.859008717
NAT10_3	4.852637507	5.203307004	15.36289113	13.81722432	8.880328114	9.460645928	15.53738832	16.65571981	2.24795285	2.303834759
NBN_1	4.930044531	4.989922314	16.45580143	14.70493267	8.537000898	9.031582583	13.61878504	15.56852461	2.161239032	2.027672491
NBN_2	4.273381065	4.902827743	16.43327708	14.54035519	8.318211312	8.329474119	13.53446685	14.77294533	1.82198379	2.083856639
NBN_3	4.627614647	5.168645294	17.29615524	15.02541389	8.373994506	8.661200591	13.7263757	15.3558757	2.320962607	2.167178574
NEIL1_1	4.339006531	4.976714829	16.0740771	14.85766111	8.431845315	8.539061129	13.45023274	15.46719405	2.212294647	2.171229969
NEIL1_2	4.554965424	4.929584328	15.80411755	14.62716101	8.324169617	8.879728476	14.30215667	15.71854154	2.221041737	1.939437044
NEIL1_3	4.216045899	5.219006705	15.20037346	14.21478928	8.171320661	8.621668723	13.64740601	15.42026505	2.081991844	2.123826225
NEIL2_1	4.808362369	4.987001876	16.8422546	15.10904642	7.964423105	8.746439592	13.95382759	15.47327109	2.138866311	1.849967359
NEIL2_2	4.193614634	4.865204409	16.46575715	14.1219524	8.143685855	8.270496298	13.81225666	15.35368268	2.27052761	2.291323486
NEIL2_3	4.318688133	4.696810375	15.59259016	13.56362825	8.346937701	7.949130785	13.60565086	15.3004933	2.313254537	2.177662209
NEIL3_1	4.281729426	4.787906097	15.40805254	14.1327308	8.348355961	8.611278237	13.80268799	14.81092291	2.207027796	2.489900559
NEIL3_2	3.950550927	4.825098423	16.25988113	14.06644347	8.366228125	8.873295164	13.48946884	15.27794733	2.292195221	2.159602881
NEIL3_3	4.72558945	5.151707347	17.26368623	15.01076191	8.812276824	9.457156704	14.33086108	15.5380092	2.375847513	2.206902585
NFRKB_1	4.426869351	5.003475138	16.10365798	14.59345513	8.648855081	8.926676317	14.13088725	15.41011242	2.357455754	2.312337267
NFRKB_2	4.870532203	5.544994494	16.8077477	15.63921065	8.392575811	7.978093319	13.55399737	14.99290476	1.924195803	2.069312084
NFRKB_3	5.059081059	5.850813724	17.86313136	16.02721176	7.284257077	6.844777246	11.90916584	12.78650516	1.634422949	1.518119072
NHEJ1_1	4.408341077	5.193452475	16.45642555	15.29657399	8.690655121	8.332641506	13.94915356	15.33432468	2.21510708	2.265073804
NHEJ1_2	4.344282849	4.924707747	16.16673227	13.70130928	8.703375687	8.417545135	14.25608128	15.23000601	2.241777644	2.223651824
NHEJ1_3	4.462815291	5.272449711	16.35571768	14.94952623	8.393918603	8.927264745	14.47745034	16.09653214	2.233115468	2.22988276
NIPBL_1	4.067608095	5.179233925	16.00847601	13.80843461	8.500465014	8.548405345	14.42065426	16.19368421	2.496115341	2.156885668
NIPBL_2	4.151383795	5.009005693	16.56496083	14.30200704	9.119680241	9.183135705	14.36978207	15.82526476	2.155495087	2.430081377
NIPBL_3	4.004189324	4.808991404	15.10587426	13.71949735	8.876552745	9.341152393	14.40187497	15.45241741	2.417865707	2.020075524
NSD2_1	4.396939665	5.021644443	16.10215428	14.29710461	7.525400208	7.660719857	13.07858295	14.06861236	1.847911809	1.930411971
NSD2_2	3.903519124	5.076718947	16.3783387	14.37396804	7.647650163	8.263793145	13.64084349	14.11110772	2.157289574	1.802881146
NSD2_3	4.163104932	5.005436581	15.64095571	13.73223516	8.16155631	8.623392544	13.42633202	15.08821136	1.995971273	1.773487952

【表４２－１８】

NSD3_1	4.380581495	4.97752108	16.16242081	14.25347212	8.552245748	8.641395612	14.33616434	16.07518745	2.185651839	2.119940722
NSD3_2	4.333982658	5.372345631	16.82410925	15.37001898	8.552612048	8.984508752	14.16789965	15.54164598	2.389062717	2.191790747
NSD3_3	4.256056863	4.841072416	16.68559657	14.47491498	8.400189322	8.916650508	14.03900648	15.64580635	2.267741134	2.322305929
NTHL1_1	3.906106773	4.402515723	16.44041764	14.64012829	6.821747307	6.977507998	13.3743564	15.35198611	1.983669503	1.806769885
NTHL1_2	4.457078165	5.263241332	18.72084569	15.68928227	8.45237667	8.410960767	14.46005362	15.49109904	2.23203255	2.257542541
NTHL1_3	4.11563425	5.064173998	16.12905556	14.37764533	8.627123637	8.848583461	13.68633131	15.8133749	1.880147579	2.179092839
NUDT1_1	3.200147557	3.706448165	14.67611576	12.25344536	7.119832697	7.205548737	12.9730519	14.17511868	1.877702962	1.896522691
NUDT1_2	2.862940687	3.58799159	13.308355	11.28699696	6.67099941	6.736568253	12.39179174	13.60932378	1.968099416	2.173447078
NUDT1_3	4.15734321	5.012604395	16.31274373	14.22278991	8.173250893	8.289818256	13.9379775	15.30981499	2.451206486	2.140279904
OGA_1	4.249280216	5.330455418	16.20549222	14.32967459	6.864758349	6.144114603	11.36112313	13.05471869	1.880091009	1.473406658
OGA_2	4.837085727	5.400966334	17.38100543	15.19441894	8.517093637	8.81045378	14.11087021	15.74573523	2.398632965	2.241512346
OGA_3	4.823667502	5.914810168	18.26337681	15.41599426	7.741075967	8.457415951	13.60563754	14.93271178	2.146850934	2.103796297
OGG1_1	3.691657358	4.45297859	15.56801128	14.09351822	7.454377338	7.990509184	13.94378361	15.2866017	2.176537009	2.265164943
OGG1_2	4.736808416	4.799825901	16.46431903	14.70685394	8.115376979	8.290679417	13.38603481	14.47935367	2.097695805	2.010647646
OGG1_3	4.735547355	4.809133695	16.629467111	15.58816165	8.714842599	8.445886605	14.07386477	15.57109285	2.482051695	2.276457358
PALB2_1	5.272228255	5.459759273	17.94699314	15.88406436	9.585714585	9.057393364	14.88441642	16.51452262	2.559586709	2.624095614
PALB2_2	4.847978611	5.330167771	16.63198933	15.08114997	8.766268598	8.834763008	14.58316688	15.87275389	2.645440452	2.409617456
PALB2_3	5.042675133	5.584823464	17.21622015	14.93495782	8.92790962	9.090494782	15.2113702	16.53631612	2.265314215	2.362686689
PARG_1	4.758865022	5.267307996	15.35489317	13.90817673	8.365159412	8.883813115	13.60408426	15.86835715	2.213696788	2.002768263
PARG_2	4.181902091	4.822204468	15.47040118	14.18459796	8.556172893	8.689413506	13.89582016	14.62633152	2.077720977	1.79584613
PARG_3	4.614151581	5.3237735	15.92172484	15.08273282	8.493419626	8.931864022	14.22317072	16.02774423	2.138509623	2.194093672
PARP1_1	4.770670783	6.009181003	18.56134534	15.34181674	8.545102579	9.055497961	14.4092621	15.09978253	1.980649632	2.141772222
PARP1_2	4.871264744	5.782637897	17.97414123	16.56220508	8.622870745	8.648145551	13.67935476	15.20703311	2.382922836	1.948543839
PARP1_3	4.756407296	5.734857221	16.95796837	15.36303229	7.911509371	8.040289609	13.63083869	14.67955219	2.595361446	2.2792097
PARP2_1	4.087062411	4.551243688	15.39854884	13.32720958	7.810154394	8.079163124	13.47697352	15.13092557	2.13555724	2.016869033
PARP2_2	4.146697246	4.695933396	16.25147276	14.18741259	8.391847461	8.742996566	13.60649947	14.9585602	2.193910771	1.905823611
PARP2_3	4.184068637	4.57188863	15.10991998	13.35255731	7.926255928	8.145823323	13.20246669	15.56522488	2.063750772	2.162582836
PARP3_1	4.00059356	4.697433267	16.17277564	14.51580676	7.795200361	7.57073481	13.95838182	15.66872368	2.124694264	2.29095582
PARP3_2	4.070133185	4.864181222	15.77301057	14.065841	8.630197436	8.813621708	13.82341676	15.38956187	2.289840352	2.170682748
PARP3_3	3.882891125	4.765928093	15.49391452	13.39741014	8.225992767	8.63367943	14.12587413	14.6048312	2.077882926	1.925317931
PARPBP_1	4.715930713	4.837781424	15.65828626	13.70960416	8.450169867	8.619093658	14.21896733	15.84782252	2.183539356	2.096076292
PARPBP_2	4.810473436	5.094574277	15.49057501	14.38992133	9.047157041	8.933697744	14.70925615	15.48421426	2.097741536	2.003477652
PARPBP_3	4.040228673	5.166065901	15.82113872	14.56317076	8.454985667	9.209805072	14.17281813	15.66872216	2.322584446	2.150994046
PAXIP1_1	4.662582899	4.925631148	15.72693816	13.84642281	8.91149006	9.691459105	14.50650241	16.43863754	2.452724209	2.319711738
PAXIP1_2	4.137818419	4.852108287	14.60038063	13.97252751	9.410267254	9.663727701	15.06101703	16.76127236	2.425472327	2.867728093
PAXIP1_3	4.408182432	4.950057496	15.98126587	14.9451267	8.391058851	8.99042462	13.87804512	16.24577771	2.217370719	2.199245973
PBRM1_1	4.516080326	4.957939705	16.04676057	14.58395172	7.691959193	8.017431376	14.28417967	15.15202232	2.067267046	1.924620174
PBRM1_2	3.590094023	4.361811415	14.86029482	12.89515814	7.186458546	7.319461192	12.63136927	14.35630651	2.048353306	1.585543987
PBRM1_3	4.367361654	4.883715151	15.062249309	13.30202789	7.27493081	7.248281441	13.038141	14.32764023	1.895147498	2.296883836
PCGF1_1	4.067285884	5.002484679	15.14646013	14.07638775	9.412572999	9.595669574	15.26859361	17.16750171	2.267656485	2.80394646
PCGF1_2	4.062502912	4.843218505	15.77961675	14.59532586	9.675195842	10.08176725	16.213858	17.02148285	2.365224009	2.455491465
PCGF1_3	4.044049378	5.026490066	16.30764522	14.31331211	9.595182658	9.030027736	15.44808451	15.98418941	2.416778798	2.244480669
PCGF2_1_1	3.99090359	4.870360642	16.50642523	13.78741508	8.390479524	8.660257404	14.23022494	15.81327726	2.373426848	2.219176952
PCGF2_1_2	4.153424473	4.783036465	16.37548869	14.08323424	8.008953553	8.4830735	13.91463542	15.87595275	1.760162602	2.116550553
PCGF2_1_3	4.236132225	5.022710133	19.21279351	13.48563202	8.267596008	8.297364251	13.74367718	14.89042302	2.212381747	2.321486326
PCGF2_2_1	4.150083302	5.186234286	16.0391789	14.29472526	8.617934535	8.886531321	14.29499239	15.96235699	2.222080824	2.093007826

【表４２－１９】

PCGF2_2_2	4.707765066	5.335765763	16.53486201	13.75600664	8.28471323	8.543095584	14.24365542	15.9859251	2.045516863	2.352678933
PCGF2_2_3	4.713258261	4.843885516	16.45151554	15.39342165	8.890466281	9.099724335	14.20306406	16.09541041	2.439754982	2.249226478
PCGF3_1	4.892676768	5.169511902	18.66148955	15.71298302	8.089208247	8.582933312	13.40156416	15.04465754	2.107296644	2.415379556
PCGF3_2	4.498441955	5.169207493	16.83503905	14.37902796	8.682592903	8.849453057	14.56625132	15.2230756	2.144911572	2.27797445
PCGF3_3	4.279146039	4.77866888	16.24254706	14.4222437	8.03109635	8.365245624	13.9983662	15.33352301	2.218551626	1.927095655
PCGF5_1_2	4.181125327	5.146029513	16.27124214	14.80650279	8.605045777	8.736365191	14.000522336	16.11666162	1.985525467	1.902531684
PCGF5_1_3	4.446220091	5.142512727	15.40129761	14.40091691	8.765555002	8.766450944	14.34936363	15.24646164	2.233655904	1.853301566
PCGF5_1_1_PCGF5_2_2	4.275038782	5.108501113	16.94644762	15.2828939	8.150498424	8.15773668	14.166727777	15.2057252	2.309451544	2.307973849
PCGF5_2_1	4.271770566	4.852552146	15.0907946	14.27179115	8.265810326	8.568512745	13.57429566	14.91185806	2.190853659	2.049735672
PCGF5_2_3	4.371609661	5.133847242	16.58994406	15.44360695	8.300428431	8.393963406	13.80875729	15.39465611	2.318959875	2.088907714
PCGF6_1	4.114429862	4.426623015	15.24990345	13.81362811	8.102745751	8.62064173	13.63602172	14.72245895	1.937549582	2.035564111
PCGF6_2	4.500650921	4.722767716	17.32890844	13.53790614	9.606730581	9.05021742	14.08444133	15.7660069	1.849315068	2.29780605
PCGF6_3	4.156059843	4.841881251	15.65725131	14.17176114	8.096809519	8.446825121	13.81538246	15.61322257	2.285121617	2.300944168
PCNA_1	4.200332818	4.864592023	15.87239288	14.63557507	7.806503758	8.127508568	14.39269573	15.75452521	2.299635336	2.20897465
PCNA_2	5.156171654	5.734810299	16.72319176	15.16471614	8.490085698	8.73489834	14.35093628	16.01855197	2.210731603	2.223313955
PCNA_3	4.786495109	5.280517698	15.86321296	13.4712327	8.730165392	9.211282641	13.88860572	15.60364749	2.192896444	2.172182688
PDS5B_1	4.454549548	5.44212214	17.39187393	16.30553815	9.126147371	9.24012868	14.39576581	16.03007599	2.211256421	2.194766128
PDS5B_2	4.577385364	5.583543026	17.64905603	15.83206416	8.870409019	8.997720962	14.73686628	15.92075376	2.51892174	2.181471376
PDS5B_3	4.588438517	5.119872217	16.91911936	15.5106888	9.249825567	9.513615913	14.68472402	15.93161474	2.293241897	2.266909577
PER1_1_1	4.035449686	4.911557205	15.67229325	13.69458235	8.3946862	8.430866433	13.96985767	15.3190949	2.248511305	2.474683601
PER1_1_2	4.102823431	4.512954149	15.99600191	13.95501201	8.647601585	8.550399008	14.35427675	14.91306914	2.069829747	2.397015498
PER1_1_3	5.214934488	5.648935236	17.29711898	15.97894873	8.372480818	8.631431757	14.25113631	16.17856535	2.259307621	2.322547771
PER1_2_1	4.319446836	4.854556494	15.74367089	14.44758324	8.174488619	8.281443481	14.18225873	15.34233956	2.320264873	2.358554307
PER1_2_2	4.614288678	4.965594355	16.20580834	14.15580922	9.264524216	8.615684623	14.37944935	15.86126474	2.492799112	2.289284696
PER1_2_3	4.105791356	4.918173251	15.4615962	14.66437581	8.272575213	8.527833452	13.86558169	15.51836139	2.148288506	2.135578742
PHC1_1	4.229126214	5.112516256	16.64309318	14.27768163	8.346437538	8.579507852	14.20996144	16.09954493	2.254692308	1.980568012
PHC1_2	3.962940123	4.594163247	14.8652616	13.71834408	8.433473473	8.291272603	14.26263765	15.56919508	2.341381508	2.190165315
PHC1_3	4.610919379	5.171356159	15.49917825	14.0042733	8.592327384	8.963590703	14.77438311	15.00734487	2.384966517	2.053913673
PHC2_1	4.170058462	4.920661269	15.26779747	14.29006272	8.226075137	8.252755523	14.1935562	15.70459603	2.17939103	2.175741861
PHC2_2	4.505227357	4.759445212	15.88510123	14.1665549	8.689983254	8.822194719	14.26869675	15.52612584	2.106472616	2.353096781
PHC2_3	4.18894234	4.955508011	16.57980564	14.70976551	8.635095656	9.243875333	13.98391755	15.36320041	2.183225837	2.381945797
PHC3_1	4.351416066	4.712825496	16.7374941	14.54090108	8.480242389	9.133637433	14.3877335	15.46258869	2.079375052	2.164145216
PHC3_2	4.277333597	4.826528185	15.38971925	13.53445863	8.185487316	8.506125085	13.73281082	14.98131884	1.991140053	2.385687965
PHC3_3	4.308100408	4.770050562	15.87932618	14.867522691	8.192810281	8.5540627	14.19536777	14.82390569	2.249817627	2.483538134
PHF10_1	4.298257109	4.930630556	16.27966301	13.97273176	8.614291216	8.720392926	14.43024964	15.49268206	2.215504554	2.007482655
PHF10_2	3.536527028	4.143454771	12.53937628	11.33565527	10.66704711	11.01732517	16.7355693	17.90147752	3.140604988	2.974353911
PHF10_3	4.190045501	5.030869642	15.8558533	14.09956329	8.161787381	8.170667147	14.008330344	15.67812777	2.410671422	2.167993433
PIAS1_1	4.758473282	5.254899176	17.49935844	14.79894468	8.960021101	8.864990044	15.02527231	16.10585123	2.246125969	2.314921177
PIAS1_2	4.460320817	5.430702846	16.27512971	14.55415442	8.596761076	8.662536502	14.24778925	15.76265065	2.423570672	2.120888041
PIAS1_3	4.615413633	5.219883028	14.91592305	13.59962866	8.615693077	8.826476089	14.8549072	16.11642466	2.54946446	2.399298439
PIAS4_1	4.564474039	5.679375658	16.6413813	16.26120535	8.645043237	9.011683491	14.71395703	16.26126396	2.480343176	2.157249967
PIAS4_2	4.808092646	5.327395637	17.23037749	15.43739739	8.507017458	8.592351317	14.60833985	15.53870552	2.074730842	2.259702196
PIAS4_3	4.155057019	4.993870667	17.84787813	14.49072179	8.040019146	8.604054773	14.26866616	15.08458146	2.281545753	2.056286562
PIF1_1_1	4.290207877	4.852728151	15.91507067	13.64468239	8.502544017	8.432931875	14.43140087	15.70436949	2.307712001	2.112559601
PIF1_1_2	4.736474346	5.743365477	17.47747748	14.75269761	8.799527101	8.899222958	15.01601852	16.14707222	2.471675717	2.422176776
PIF1_1_3	4.221640904	4.895139919	15.98118971	15.39978155	7.851576478	8.033345016	14.41585455	15.40456619	2.182059013	2.395443632

【表４２－２０】

PIF1_2_1	3.600201735	4.399750648	15.59380127	14.02670457	7.545589306	7.502429141	13.32728703	15.19556149	2.271661665	2.016164074
PIF1_2_2	4.09732209	4.424871958	14.96944947	12.56950489	8.289881713	8.514669122	14.02602334	15.56659582	2.237726989	2.086849342
PIF1_2_3	4.287012952	4.76399793	15.38188596	13.64108941	8.204554516	8.532002232	13.61467655	15.49745433	2.10399516	2.299629416
PLK1_1	4.996605567	4.802212538	16.34192332	12.79051001	9.00450795	8.102392387	14.93416642	16.2387844	2.472267316	1.994544835
PLK1_2	4.754442349	4.857513495	15.29744449	14.27294699	8.441288174	8.936644578	14.17133707	15.75702124	2.130748095	2.154617037
PLK1_3	4.116699461	5.538938739	14.35232677	11.63749749	8.529122913	9.578618906	13.96235294	16.888	2.349079728	1.505470946
PMS1_1	3.816063156	4.125536481	13.37984437	12.91763243	8.601347539	9.095723691	14.10078092	14.96843945	2.218410103	1.820154291
PMS1_2	3.855935994	4.372107349	14.24146986	11.82218096	8.633236363	8.714184988	13.76535049	15.54736378	2.053261897	2.045284958
PMS1_3	3.697061664	4.003328842	12.4271658	11.27930616	9.030273036	9.055580009	14.15238653	15.28531302	1.991276313	2.017821358
PMS2_1	16.74093506	18.3725258	37.80261227	33.06421601	14.15404872	14.26820867	21.14032264	21.89073463	3.679443873	3.211430672
PMS2_2	23.7862574	26.18197737	43.02786206	37.956197	25.01179979	25.18437248	29.65817491	30.64768073	4.390100989	4.142711551
PMS2_3	4.750447628	5.256746528	17.07836827	15.67015341	8.439149017	7.903537332	13.86136897	15.80253668	2.2496252	2.115009993
PNKP_1	4.626837646	5.015829577	16.72379647	13.65109921	8.790108493	9.00547792	14.09712426	15.97686623	2.053484763	1.956807559
PNKP_2	4.200478749	4.750509616	16.47590452	14.24384052	8.678149096	8.981350664	14.42703268	15.64205247	2.170280171	2.051042903
PNKP_3	4.341388237	4.737140073	15.26965947	13.67629551	8.861641354	9.103213413	13.98777583	15.35566112	2.139967886	1.99739017
POLA1_1	4.067740329	4.9472219	13.96593674	13.09042501	8.501141253	8.974710125	14.2853646	15.56882305	2.407121345	2.624520065
POLA1_2	3.769655757	4.724323736	14.13441955	11.85510996	8.396000659	8.803547455	13.89689709	14.36134954	2.511136081	2.117438552
POLA1_3	3.669304661	4.283082591	14.90354952	12.785686	8.057545167	8.085663296	13.57993125	15.18991989	2.281219444	2.007123346
POLA2_1	3.743382909	4.425969676	15.01295534	13.5435427	7.063908443	7.07686018	11.31109118	13.36371317	2.909008907	2.768350625
POLA2_2	3.975321124	4.51982068	16.46609325	13.53148677	7.800402775	8.074374924	13.29600305	15.04835369	2.228215133	1.951473653
POLA2_3	3.907822667	4.331529636	14.28726426	12.0674195	7.729910164	8.199527354	13.66925483	14.25395343	2.521022032	2.674397813
POLB_1	3.047697667	3.667839454	15.12826452	13.78090074	7.248367113	7.541339977	12.83459998	14.4461569	1.785367583	2.179621491
POLB_2	4.905628455	4.402623079	15.90713236	13.35046342	8.470663164	8.882831111	14.52931202	15.37482256	2.11306683	2.035132819
POLB_3	3.986245167	4.721770373	15.08120618	13.61692131	7.776013518	8.060477315	13.24957637	14.56881444	2.389306377	2.26168553
POLD1_1	3.418175533	3.795409362	12.97663765	11.39333597	7.670697752	8.477744144	11.94356324	14.07318317	2.215562285	2.006839453
POLD1_2	3.152212333	4.137973565	13.29937634	11.23813177	8.46462448	9.259822175	13.81967634	14.51820663	2.133599202	2.034356046
POLD1_3	3.528310998	4.180098861	14.35063524	10.62143927	8.073390125	8.674096448	13.35059345	14.2514955	2.21103805	1.856176421
POLD2_1	3.451024321	4.191846523	13.52428456	12.21315366	8.303675169	8.378681099	13.07662631	13.79746116	2.060762661	1.766580512
POLD2_2	3.231292517	4.297418457	14.60195628	12.74498666	6.548966012	6.747643734	11.86881632	12.73856532	1.452225841	1.92450587
POLD2_3	3.320075666	3.884174905	14.40264766	12.01537922	8.367402956	8.553308193	13.35977321	14.20769666	2.358967536	2.257138474
POLD3_1	3.334824224	4.151729484	12.94090626	11.37262123	8.533241213	8.834907637	14.42283745	15.40563967	2.130780233	1.932351821
POLD3_2	3.420026667	4.423684572	13.3531467	11.04242026	8.028084017	8.628136678	12.76356417	13.94740528	2.331546708	2.039028953
POLD3_3	3.825295371	4.726706866	14.23946349	10.61449135	7.379334721	7.968207153	12.07793916	14.32913258	2.00600785	1.916128665
POLD4_1	3.827250172	4.43374126	14.51580657	13.67710571	8.407376229	8.395959722	13.60238636	14.46158788	2.116844524	2.324290767
POLD4_2	4.513867817	4.887631724	15.42008416	13.74633962	8.206059872	8.832693043	13.93548193	14.94026178	2.158839403	2.016573964
POLD4_3	4.075813495	4.935782867	15.49049244	14.49879566	8.35683502	8.358357685	14.016572	15.56803797	2.280034243	2.192225718
POLDIP3_1	4.62770489	5.398701817	17.95575631	14.45018326	9.202271016	8.499742224	15.12346503	15.61578589	2.123851569	1.997297946
POLDIP3_2	4.962399505	5.549195446	18.87406324	16.02089448	8.647600555	8.499355551	14.5890255	15.54601011	2.346691423	2.287426367
POLDIP3_3	4.185661528	5.492534649	15.07176169	17.15805608	8.800482218	10.28853684	14.94618624	16.2080316	2.214554032	2.05298462
POLE_1	4.578103451	4.082773568	16.4747376	12.995662227	7.601209742	7.802667357	12.58378333	14.7545429	2.490247206	2.095761134
POLE_2	4.260664644	4.905222303	15.02670517	13.42574393	8.130386501	8.23640164	14.18890142	15.54240352	2.187654262	1.842129333
POLE_3	4.517611026	4.948144656	15.86536423	14.33536469	8.45309955	9.266572806	13.31729137	14.50891929	2.395218418	1.893271462
POLE2_1	3.911200255	5.324362894	15.70196242	13.5152626	7.041801251	8.137035174	10.70146942	13.77877597	1.772983407	1.898597627
POLE2_2	4.261959734	4.492447621	15.15123542	12.37463932	6.862344995	7.71073903	12.33289802	13.74556016	2.695548595	2.30774475
POLE2_3	4.76724762	5.302382206	17.27660648	14.47199546	9.006058397	8.940506423	14.90996908	16.07767249	2.276373483	2.069273613
POLE3_1	4.05871928	4.307406659	15.86547582	14.08389086	7.369345788	7.673041502	13.80027415	15.41143291	2.356937755	2.155006775

【表４２－２１】

POLE3_2	4.350770819	5.556651602	16.2121847	14.14844911	8.567572035	8.612137061	13.93889043	15.26105767	2.225090294	1.992268331
POLE3_3	4.463474364	4.891065731	15.78755862	13.76205423	7.918046954	8.534978459	14.42126901	15.22224553	2.117631687	2.214961599
POLE4_1	4.250250222	5.179945945	16.05761164	13.93492798	8.646373663	8.989169675	14.2918723	15.49072039	2.289509739	2.163805568
POLE4_2	4.203593768	4.509359523	17.20884099	13.73173182	8.28416422	8.694680875	14.46642374	15.19379211	2.320011701	2.370248196
POLE4_3	4.103565563	4.613910079	15.24091575	13.67414854	8.65679675	8.649365629	14.14675389	15.29752319	2.373757319	2.292865876
POLG_1	4.504526456	5.024635794	16.07528345	13.89986639	8.828294226	9.059076717	14.19249372	15.55583364	2.19194077	2.392965259
POLG_2	4.496580562	5.071883102	17.05550717	15.56254164	8.607868094	8.972231088	14.83591317	15.59590496	2.564599631	2.123748505
POLG_3	4.973551606	4.696363283	16.83335933	15.02678102	7.677476982	7.827473285	14.69259756	15.33641006	2.377130821	1.982573557
POLG2_1	5.241039603	5.722189338	17.37919755	15.58341001	9.168078886	9.401249685	15.18432967	16.06995638	2.46286586	2.281290354
POLG2_2	5.167876226	5.380124504	17.44865123	14.69148804	9.269627222	8.955149749	14.95370603	17.01997927	2.226136898	1.988044736
POLG2_3	4.933614967	5.490302455	17.21921826	15.90649453	8.918732211	9.067854443	14.58818371	15.72757155	1.774463426	1.935522621
POLH_1	4.272094541	4.773019368	14.85747393	14.22746454	8.562505765	8.343494668	13.58338135	14.71622202	2.140309872	2.249353688
POLH_2	4.27153214	5.110749128	16.70506337	14.60917161	8.802243005	8.901920808	14.08330504	15.51934304	2.382198008	2.227336123
POLH_3	4.357244266	5.144408388	15.44303988	14.1786632	8.746127873	9.218176089	14.49827529	15.50590157	2.189462747	1.90957074
POLI_1	4.150888436	4.906908665	15.48321208	13.81161491	8.257185023	8.711378939	13.95436687	15.3210719	2.232167523	2.358572237
POLI_2	4.102317561	5.017107148	17.13201857	14.96206292	8.37017365	8.790453461	13.92781788	15.63086331	2.177688149	2.09670267
POLI_3	4.303504027	4.884938029	15.30718031	14.32850766	8.206351138	8.396446257	14.29144885	15.50054455	1.973162917	2.38752162
POLK_1	3.890619592	4.923847277	16.35482832	14.0259265	8.520467971	8.574580894	13.84780368	15.71974759	2.212790909	2.052740662
POLK_2	4.470517162	5.017053527	15.06136798	14.3076974	8.55970368	9.176052009	13.75308838	15.33738671	2.263776628	1.821780289
POLK_3	4.366677089	4.543012816	16.2667295	14.34958803	8.258754173	8.456452682	13.57378505	15.01819955	2.290760174	2.263282873
POLL_1	4.524226503	7.023973639	18.07283677	16.83114506	8.837094695	9.629079016	15.31628842	16.86975457	2.191695531	2.246820619
POLL_2	4.071305348	4.509734513	15.90107192	13.7432188	7.365057554	7.517407267	13.67234926	15.06371209	2.396095536	1.996704711
POLL_3	4.430532533	4.917564771	15.72173799	14.50079386	8.491153386	8.586252928	14.30921153	15.25891069	1.814817914	2.212447193
POLM_1_1	4.257313596	4.971430263	16.38817103	14.22212734	8.229618213	8.764506678	13.96820056	15.34016942	2.225210625	2.216900079
POLM_1_2	4.396375113	4.520193975	15.50395237	14.0678183	8.523054478	8.589332387	14.7602676	15.40035421	2.565521057	2.051981064
POLM_1_3	4.511863068	4.868661377	14.57249071	13.37953696	8.347456643	8.557697712	13.43649091	15.47598405	2.515285639	2.224112403
POLM_2_1	4.376989617	4.796331015	15.80917674	15.78572797	8.764063603	8.661289156	13.7911128	15.047217	2.439411654	2.12770753
POLM_2_2	4.309905317	5.122559299	17.09845593	13.68848179	8.796739874	8.864411597	14.25779264	16.00362077	2.086064806	2.057841084
POLM_2_3	4.351766661	4.698533862	16.31967902	14.19205994	8.219222668	8.722211438	14.12710802	14.79145586	2.134034078	2.273157538
POLN_1	4.528238633	5.438999856	17.18044954	15.30051909	8.121868488	8.256011787	15.39814149	15.95846412	2.325700266	2.335986298
POLN_2	4.449745319	5.606148397	15.7358061 2	14.66521033	9.565191334	8.934913283	15.01396977	17.09553131	2.307699406	2.226389255
POLN_3	3.896689556	4.56666524	16.3002307	14.63746462	8.443615554	8.885591286	15.61185027	16.56668123	2.353681262	2.413733351
POLQ_1	3.787417464	4.313139248	15.57647029	13.98702791	7.796867453	7.829735461	14.40364	15.63019955	2.298108934	2.354350431
POLQ_2	4.191485113	5.106375509	16.99503387	14.91105225	9.332580091	9.436521311	14.82183024	16.38097447	2.318034307	2.47664097
POLQ_3	4.444836578	4.797916247	15.88895829	13.39954529	8.417277603	8.585078661	14.4591784	15.90847101	2.558995149	1.928881427
POLR2I_1	5.569038191	5.954720205	19.48483038	18.47281004	10.32883082	10.52402814	15.51832283	17.03036462	2.949348962	2.871263827
POLR2I_2	5.933828847	6.344639697	21.06448985	18.32362374	9.426081048	9.598286652	15.66101654	16.67842563	2.505998594	2.305849471
POLR2I_3	4.003384172	5.362537764	14.96542185	13.79662275	9.117842603	9.131510367	14.87399812	15.96528174	2.518477073	2.506760754
POLR3E_1	4.267454932	5.179887193	14.94288023	12.73486643	11.23406079	12.36755295	19.08840987	20.40880574	3.719219643	3.992382688
POLR3E_2	4.519074333	5.043676006	16.40335455	14.8072415 7	8.44442267	9.214684668	14.48991254	17.02045111	2.350612051	2.281793169
POLR3E_3	4.534494033	5.793629668	17.39323795	15.97547574	8.100074476	8.664091221	14.61973538	15.21184663	2.218568404	2.128299463
PPP4R1_1	4.296766294	4.67089355	16.35340901	14.01058037	8.367576392	8.447882849	13.77321163	15.24942315	2.251697439	2.117448106
PPP4R1_2	4.394722919	4.874407737	15.45676786	14.08490301	7.896272437	8.300763337	12.67199482	15.28951844	1.847010627	2.08612654
PPP4R1_3	4.757650212	5.083019602	15.56207887	13.94467917	8.502111441	8.70797353	14.46543152	15.49975857	2.24024272	2.189793393
PRKDC_1	4.658510265	5.565336227	18.51500177	17.00721786	7.827691378	8.064022736	14.53181503	15.79205839	2.46391173	2.041787069
PRKDC_2	4.518295045	5.475420942	19.27621542	16.59777316	8.77079169	8.948845943	14.78780051	16.23188559	2.870366073	2.668912353

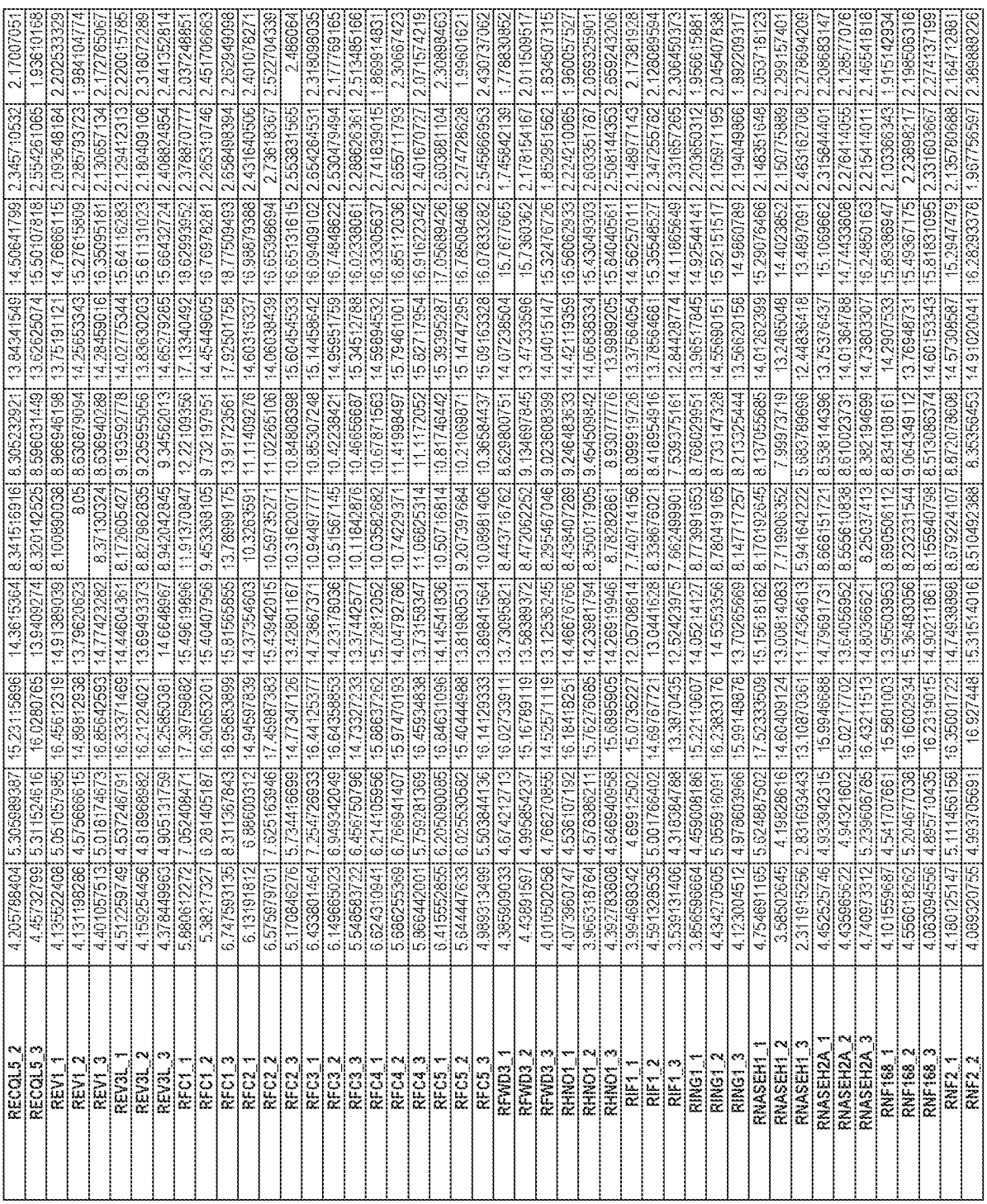
【表４２－２２】

PRKDC_3	4.055667779	4.893084049	17.80901269	15.25352829	7.490956892	7.508001255	14.06356382	15.06318986	2.31032276	2.31254986			
PRPF19_1	6.358051115	8.523852385	19.37266207	17.11221754	7.449852529	8.328782639	12.64032082	14.51369826	2.12567644	1.962179			
PRPF19_2	4.141878999	6.925187753	18.70263395	17.01332087	7.731409264	8.442965486	13.51614734	15.3303293	2.41744104	2.272771271			
PRPF19_3	6.606727113	7.060041097	19.98858595	18.50814538	6.659019945	7.423851316	12.34848261	13.76819501	2.11794140	2.016910134			
PSIP1_1	4.525724934	4.738497696	15.97828896	13.63626078	8.490803256	8.788951841	14.44440486	15.6568471	2.25853691	1.740610531			
PSIP1_2	3.972018976	4.434315353	15.40627934	12.95666071	7.92760846	8.539382167	14.10966614	15.23228307	2.12737605	2.10746767			
PSIP1_3	3.934349218	4.533663321	15.43298969	12.59889347	8.205926879	8.717389539	14.20783052	14.86394054	2.16237984	2.253105331			
PTN_1	4.286120939	4.862620268	16.30849292	14.98121772	8.306994906	8.478311945	14.34785973	15.56345894	2.16570241	2.369224179			
PTN_2	4.638100611	4.944638253	16.23323468	13.18334581	7.753509761	9.0775443	14.39869633	16.17433189	2.33491056	2.093641563			
PTN_3	3.872373249	4.854657695	15.06819707	13.07015931	8.45797213	8.136931137	14.04747605	15.91478042	2.38017374	2.142870742			
RAD1_1	5.124074946	5.647856608	16.88839055	15.13086192	8.731115891	9.250245852	14.67416609	15.96708071	2.46375826	2.453120001			
RAD1_2	4.569360162	5.220640919	17.34872959	15.67664672	8.562402717	9.213729309	13.99398471	15.97909278	2.43527233	2.289125588			
RAD1_3	4.612093656	5.061667544	16.92864777	14.47162462	8.296539103	8.632593239	14.54141698	15.88794264	2.37014839	2.006167695			
RAD17_1	4.561158483	5.280591891	16.57395845	14.10451469	9.315035533	9.541009603	14.41482269	15.73051767	2.89870312	2.549535234			
RAD17_2	4.520352118	5.115205109	16.33584579	14.93191619	9.039494719	9.178402273	14.8093888	16.2968055	2.67040718	2.799204771			
RAD17_3	4.554664487	5.164607963	16.29166627	13.98630311	8.668947653	9.59878429	14.84568624	15.92267313	2.66501576	2.631158987			
RAD18_1	4.066790182	4.591136212	16.2318108	12.7936366	8.320268438	8.543560013	13.31111784	14.70384759	2.17815319	1.915426376			
RAD18_2	4.109109017	4.687919463	15.59602027	13.44523797	8.610763288	8.847566423	13.3471672	14.6375922	1.95187003	2.220455449			
RAD18_3	4.744131667	4.649769146	14.72169122	13.74312714	8.392061255	9.579086082	13.70753451	14.87862085	2.18658308	1.583034646			
RAD21_1	4.912288737	5.388932301	15.92680062	15.43525763	8.422124095	8.937647926	14.21003805	15.68886011	1.89957526	2.311769194			
RAD21_2	4.356128542	4.734827775	16.75056155	13.01591503	9.033362937	9.285171033	14.73619189	15.96417427	2.51029758	2.528765241			
RAD21_3	4.373251058	5.300474247	16.632733216	14.67732543	9.313013541	9.432315297	14.92951381	16.58822336	2.31043492	2.148594137			
RAD23A_1	4.92377188	5.060196333	17.84536815	14.90275379	8.34990648	9.100150393	14.48324553	15.84353781	2.18755819	2.274480201			
RAD23A_2	4.517962545	4.946413072	16.38907999	14.30063323	8.272554701	8.690111253	13.76928662	15.72751148	2.05296763	2.139469713			
RAD23A_3	3.486108407	4.536719712	15.69813019	13.95876284	7.754121608	8.033558953	13.50137326	14.36417877	2.33166142	2.26988117			
RAD23B_1	4.847560225	5.320712829	15.75007449	14.56839356	8.686012745	8.576038123	13.85275267	15.58992191	2.12174325	1.924220205			
RAD23B_2	4.341275596	5.189964526	16.20449507	13.96502228	8.371553568	8.370788098	13.60068564	14.86927557	2.21490985	2.422921816			
RAD23B_3	4.187060007	5.652256073	16.37935268	13.03927582	8.571081263	9.291944797	14.63666684	15.9791395	2.53842328	2.064147348			
RAD50_1	4.166139304	5.314491358	16.37991458	14.86710516	7.804731462	7.997228645	12.93041706	14.36605023	1.97256419	2.250502344			
RAD50_2	4.504976427	4.990481489	16.6749246	15.96055395	7.85874593	8.569682715	13.84812702	14.77131914	2.05755957	1.854767367			
RAD50_3	4.24748274	4.940566632	16.40690439	15.05062528	8.199645208	8.315980948	14.4681586	15.70443164	1.97619047	2.116371605			
RAD51_1	4.436472897	4.375006046	15.82972999	14.14613207	8.513421022	8.867416507	13.77468124	15.76403397	2.66516410	2.291503208			
RAD51_2	3.947266081	4.908672526	16.52304609	14.04482614	8.765339836	8.684580493	13.42918062	15.32714512	2.50287396	1.985996181			
RAD51_3	3.793036374	4.503853999	15.89659806	14.84508592	8.222289323	8.332433391	13.78613032	15.24382298	2.08555225	2.109123365			
RAD51AP1_1	4.371300024	5.122373191	16.68409504	15.36384446	8.939983925	8.826660193	14.10338946	15.55791087	2.29755756	2.033340412			
RAD51AP1_2	4.301448179	4.866615852	14.90292957	14.11959526	8.778358965	8.483158898	14.30024985	15.3195577	2.32811195	2.249466092			
RAD51AP1_3	4.211462811	4.822443371	16.12961503	14.57365585	8.335743051	8.671820462	14.26782229	15.33257518	2.44155603	2.321129457			
RAD51B_1	4.573476044	4.662077419	15.13180628	13.51613504	8.433453425	8.377265176	13.68816376	15.15259487	2.04134747	2.028654154			
RAD51B_2	4.411968504	4.970757998	15.97623596	14.10669379	8.370544094	8.769552363	13.76959782	15.59680773	1.84008310	2.107323399			
RAD51B_3	3.701242151	4.390960667	15.97255957	13.87519992	7.804421872	7.916762924	14.28392238	15.8334856	2.39250244	2.221402694			
RAD51C_1	3.416025748	4.044256068	14.5483174	12.61509947	7.484869473	7.779663632	13.07714142	14.38165743	2.27124265	2.305315264			
RAD51C_2	4.362511893	4.974160207	17.51240094	12.68820529	9.01621076	9.479088477	13.47578906	15.15161569	2.06817913	2.815688353			
RAD51C_3	4.114559352	4.932173913	14.84467765	13.66794065	8.377283824	8.969326432	13.54587596	14.23569674	2.03286721	2.439660124			
RAD51D_1	3.955697498	4.714239567	15.36687778	14.06233119	8.041412823	8.156630544	13.86791763	15.63613586	2.24647607	2.028437347			
RAD51D_2	4.267725266	4.71017175	16.0412851	14.35932956	8.240996445	8.488782356	13.57119184	15.30676393	2.55127563	2.641217317			
RAD51D_3	4.269172498	4.886402952	15.81552101	14.62033697	8.463169256	9.412328712	13.15560959	16.01315665	2.54561529	2.220594836			

【表４２－２３】

RAD52_1_1	4.039299906	4.554501426	15.92766605	13.19202598	7.560191676	7.869057765	13.80109331	15.21767091	2.119663279	2.039400322
RAD52_1_2	4.2754890441	5.123005724	15.9196836	13.91992705	8.485645678	8.585119127	13.69499285	15.16841668	2.407412803	2.343865212
RAD52_1_3	3.940934672	5.060122599	15.63917669	15.04676698	8.42801148	9.088671088	13.78412557	14.94058585	2.105528156	2.062139093
RAD52_2_1	4.702435451	4.857381177	16.03926374	14.9181853	9.08208643	9.419772681	15.4471155	17.33610533	2.349291128	2.469847716
RAD52_2_2	3.875209452	4.732425244	15.23526982	14.79466349	8.074606495	7.763028341	13.85172147	15.19760872	2.14614249	1.943921151
RAD52_2_3	4.043785457	5.076064452	16.14984097	13.81963502	8.692336821	8.79562134	14.84652205	15.87698827	2.340337009	2.01191051
RAD54B_1	4.251660056	4.701972213	15.42757331	13.08555803	8.464356966	8.407144867	14.37669161	15.37422449	2.170123413	2.446224573
RAD54B_2	4.121477991	5.558955956	16.465301	14.66434135	8.287212773	8.336327704	13.99849073	15.70624293	2.212578746	2.346560916
RAD54B_3	3.817914631	4.855457798	15.14285261	13.485796031	7.546431312	7.835306423	13.55634049	15.13454685	2.231762077	1.951664135
RAD54L_1	4.416815142	5.426102625	16.38230292	14.57874098	8.008107446	8.754368045	13.94009596	15.90670158	2.383480833	1.952599805
RAD54L_2	4.174020377	4.794256794	15.77773986	13.96475414	8.908665698	9.095507456	14.13519593	15.69292681	2.217260589	2.120468097
RAD54L_3	4.122626866	4.575843928	16.17092518	14.33532443	8.112555078	8.545643941	13.83684059	15.50009193	2.316887363	2.130221884
RAD54L2_1	4.023827784	4.819525427	14.97933394	13.87671165	8.459198472	8.539736997	13.88774236	15.13145666	2.279049568	2.235647662
RAD54L2_2	3.776206916	4.539252564	17.08209071	14.3207656	8.752677778	9.068024652	14.07600914	15.52435784	2.433656819	2.234298528
RAD54L2_3	4.577643913	4.933445609	16.41881257	14.40891377	8.476914574	8.920358016	14.29020683	15.76982265	2.147633448	2.220655622
RAD9A_1	5.125003393	5.272111625	15.94133794	15.67220317	8.657567046	8.328887561	13.77655246	14.40074734	2.411562725	2.198793628
RAD9A_2	4.166319011	4.558770192	16.66995609	13.97915336	8.477542903	8.917797125	14.02542373	15.40421706	2.267316451	2.089041926
RAD9A_3	4.867688427	4.868687631	15.93346195	14.62200796	9.305344436	9.319674104	14.52462615	15.45696004	3.15524087	2.584763245
RADX_1	4.169926293	5.047362556	16.81579144	14.20517093	8.368409184	9.006696544	14.28109698	15.12038947	2.164049415	2.301088846
RADX_2	4.337864228	5.134444673	16.34484397	14.50498046	8.544132091	8.537016484	14.30390665	15.70073762	2.532299428	2.127398746
RADX_3	3.925555582	4.826001067	16.67426679	13.80262155	8.638243452	8.649158028	14.05718933	15.33002296	2.243149805	1.969036171
RBBP4_1	4.944697619	4.944697463	16.19620232	14.15133542	8.865064043	8.958387919	14.1137593	16.06172197	2.466010158	2.192958441
RBBP4_2	7.255053885	8.046838407	20.79422077	16.33506578	8.941190044	8.675103879	14.86357236	16.16177338	2.619921232	2.614674028
RBBP4_3	3.901070305	4.490089442	15.27756334	14.19988994	7.346544224	7.172115886	13.58170112	14.04483326	2.294236631	2.243633519
RBBP7_1	4.507034647	5.283688523	16.50003346	14.46075173	8.101660006	8.369325468	13.97656537	14.57160221	2.113192304	1.979053397
RBBP7_2	4.106784892	4.960557745	15.16927487	14.14949381	8.190628546	8.605046158	13.90048423	14.69523966	1.917554423	2.244786172
RBBP7_3	4.639009664	5.292655568	17.25456621	14.90532842	8.070086213	8.418421471	13.90931058	15.00201366	2.213627549	1.996412698
RBBP8_1	4.273193609	5.01979997	15.72615508	13.76262479	8.852609078	9.147388313	14.23988037	15.38677987	2.355606961	2.164428754
RBBP8_2	4.524340608	5.174029597	16.17097857	14.03819059	8.532032755	8.907069687	14.10810704	15.39603307	2.007133942	2.082529497
RBBP8_3	4.467182431	5.460678298	16.01666081	14.30640124	8.565632163	9.100531736	14.44137289	15.25737	2.227364492	2.210434574
RBMX_1	5.460386439	7.133390504	16.18682812	15.45599152	7.481667357	7.507980039	11.71854967	15.04393017	2.255314557	2.333614824
RBMX_2	5.054355499	5.865201538	16.75184554	14.9571885	8.413834043	8.527757116	13.79105992	15.15295961	2.318807957	2.330324089
RBMX_3	4.766907866	5.284215101	16.51429973	14.96670297	8.755717825	8.959219277	14.42385516	15.5503373	2.34779259	2.405392983
RDM1_1	4.162459478	4.814933364	16.43009543	13.46409891	8.406063611	8.396403229	13.97024605	14.67962719	2.191384335	2.357865075
RDM1_2	3.925263551	4.343883587	14.27785155	13.21573418	7.271124137	7.934013007	13.70642531	14.4181681	2.376495395	2.227193153
RDM1_3	3.769049296	4.484916615	15.68006346	12.87446505	7.495374895	7.998373082	13.78469905	15.26999973	2.204995993	1.892846325
REC8_1	5.290157102	7.074307202	19.12519159	16.52931103	7.851312694	8.806665937	14.0050325	15.47113656	2.26759224	2.179620245
REC8_2	4.365382375	4.835932424	15.06019118	13.34560619	8.660755508	8.497891293	14.24519637	15.52039428	2.066284183	1.927127579
REC8_3	3.654004955	4.025515042	13.33930787	12.77089628	6.667745189	6.985559919	13.00784341	13.89900618	2.241785319	2.134321829
RECQL_1	4.256228973	5.149556119	15.86573316	14.16323166	8.63448442	9.20795474	13.71548083	15.7483618	2.199692396	2.170027021
RECQL_2	3.967953092	4.850932963	14.5723668	12.83567436	8.536249939	8.948613464	13.48799266	14.66544274	2.379654229	1.98354516
RECQL_3	4.212827585	4.355082113	14.92278541	12.19627009	8.272844725	8.466095359	13.16007918	14.36314635	2.242790433	1.945277232
RECQL4_1	4.601007287	5.587627997	15.867524	15.01609077	8.070715253	8.186084662	13.3385225	14.61025297	2.409175247	2.161484959
RECQL4_2	4.208421214	4.650175536	15.61937162	13.85943861	8.576411343	8.698275221	14.45957843	15.31139376	2.057567775	2.077963916
RECQL4_3	4.462397188	5.106765803	16.42836663	14.65801696	7.393087712	7.492022395	13.15977531	15.28598624	2.199424252	2.233692614
RECQL5_1	4.103161136	4.830886909	14.72187651	14.26713704	8.430749012	8.364475384	13.56411867	15.19770863	2.2240854	2.079678405

【表４２－２４】



RECQL5_2	4.205788404	5.305889387	15.23115896	14.36153644	8.341516916	8.305232921	13.84341549	14.50641799	2.345710532	2.17007051
RECQL5_3	4.45732799	5.311524616	16.0280765	13.94092474	8.320142525	8.596031449	13.62625074	15.50107818	2.554261065	1.936101168
REV1_1	4.135522408	5.051057985	16.45612319	14.91389039	8.100890036	8.966946198	13.75191121	14.76666115	2.093648164	2.202533329
REV1_2	4.131198266	4.575666615	14.88812936	13.79620623	8.05	8.630879094	14.25653343	15.27615809	2.285793723	1.984104774
REV1_3	4.401057513	5.016174673	16.85642593	14.77423282	8.371303241	8.636940289	14.28459016	16.35095181	2.130657134	2.172765067
REV3L_1	4.512259749	4.537246791	16.33371469	14.44604361	8.172605427	9.193592778	14.02775344	15.64116283	2.129412313	2.220015785
REV3L_2	4.159254456	4.816968982	16.21224021	13.69493373	8.827962835	9.235955056	13.83630203	15.61131023	2.180409106	2.316072289
REV3L_3	4.378449963	4.905131759	16.25850381	14.6649967	8.942042845	9.34562013	14.65279265	15.66432724	2.408824854	2.441352814
RFC1_1	5.880612272	7.052408471	17.39759882	15.49619896	11.91370847	12.22109356	17.13340492	18.62993952	2.378870777	2.037248851
RFC1_2	5.382217327	6.281405187	16.90653201	15.40407956	9.453383105	9.732197951	14.45449605	16.76976281	2.265310746	2.451706663
RFC1_3	6.747593135	8.311367843	18.95853899	15.81565855	13.78699175	13.91723561	17.92501758	18.7750493	2.658498394	2.262849098
RFC2_1	6.13191812	6.886003312	14.94587839	14.37354603	10.32635591	11.11409276	14.60316337	16.98879388	2.431604506	2.401078271
RFC2_2	6.575879701	7.625163946	17.45987383	15.43942015	10.59735271	11.02265106	14.06038499	16.65396694	2.73618367	2.522704339
RFC2_3	5.170846276	5.734416699	14.7734726	13.42801167	10.31620071	10.84608398	15.60454533	16.6513161	2.553631565	2.486064
RFC3_1	6.433801454	7.254726933	16.44125377	14.7386737	10.94497777	10.85307248	15.14458642	16.094091	2.654264531	2.318098035
RFC3_2	6.149665023	6.949342049	15.64358853	14.23178036	10.51567145	10.42238421	14.95951759	16.74846622	2.530479494	2.177769165
RFC3_3	5.548583722	6.456750796	14.73327333	13.37442577	10.11842876	10.46656667	15.34512788	16.0233801	2.286626361	2.513485166
RFC4_1	6.624310941	6.214105956	15.886372	15.72812052	10.03582682	10.6787563	14.59894532	16.33305637	2.741639015	1.869914831
RFC4_2	5.666255369	6.766941407	15.97470193	14.0477927	10.74229371	11.41998497	15.79461001	16.85112036	2.655711793	2.30667423
RFC4_3	5.866442001	5.759281369	16.45934838	13.73153347	11.06625314	11.11172052	15.82717954	16.91622342	2.401670727	2.071574219
RFC5_1	6.415552855	6.205090085	16.84631096	14.14541836	10.50716814	10.81746442	15.39395287	17.05689426	2.603681104	2.30889463
RFC5_2	6.644476333	6.025530582	15.40444988	13.81980531	9.207397684	10.21069671	15.14747295	16.78508486	2.274728628	1.99601621
RFC5_3	4.989313499	5.503844136	15.14129333	13.89841564	10.08981406	10.36584437	15.09163328	16.07833282	2.545866953	2.430737062
RFWD3_1	4.385909033	4.674212713	16.02733911	13.73095821	8.443716762	8.629800751	14.07236504	15.76776651	1.745842139	1.778830852
RFWD3_2	4.439891697	4.995854237	15.167891 19	13.58389372	8.472062252	9.134697845	13.47333686	15.7380362	2.178154167	2.011509317
RFWD3_3	4.010502058	4.766270855	14.52571119	13.12536245	8.295467046	9.023608399	14.04015147	15.32476726	1.852951562	1.834507315
RHNO1_1	4.073960747	4.536107192	16.18418251	14.46676766	8.438407289	9.246483633	14.42119359	16.56062933	2.224210065	1.960057527
RHNO1_2	3.965318764	4.576386211	15.76276085	14.23981794	8.350017905	9.454509842	14.06838334	15.43049303	2.603351767	2.069325901
RHNO1_3	4.392783608	4.646940958	15.6895905	14.26919946	8.78282861	8.930777716	13.9989265	15.84044561	2.508144353	2.659243206
RIF1_1	3.994698342	4.699172502	15.0735227	12.05708614	7.740714156	8.099919726	13.37564054	14.56257011	2.148977143	2.173819328
RIF1_2	4.591328535	5.001766402	14.69767721	13.0441628	8.339676021	8.418954916	13.78564681	15.35548527	2.347255782	2.128089594
RIF1_3	3.539131406	4.316394788	13.38704435	12.52423975	7.662499901	7.539375161	12.84428774	14.11665648	2.331657265	2.306450373
RING1_1	3.856598664	4.459008186	15.22110607	14.05214127	8.773891953	8.768029951	13.96517845	14.92544141	2.203650312	1.956615881
RING1_2	4.434270505	5.055916091	16.23833176	14.5353356	8.780419165	8.733147328	14.55690151	15.52151517	2.105871195	2.045407838
RING1_3	4.123004512	4.978603966	15.99148878	13.70265669	8.147717257	8.213254444	13.56620158	14.98607889	2.194049866	1.892209317
RNASEH1_1	4.754891165	5.624887502	17.52335509	15.15618182	8.170192645	8.137055685	14.01282369	15.29076466	2.148351648	2.053718123
RNASEH1_2	3.58502645	4.19826616	14.60409124	13.00814083	7.719306352	7.99973719	13.24650048	14.40223852	2.150775889	2.299157401
RNASEH1_3	2.311915256	2.831693443	13.10870361	11.74564613	5.941642222	5.683789696	12.44836418	13.4697091	2.463162708	2.276694269
RNASEH2A_1	4.452525746	4.933942315	15.99466686	14.79691731	8.668151721	8.538144396	13.75376437	15.1069662	2.315844401	2.206683147
RNASEH2A_2	4.435665222	4.94321602	15.02717702	13.64056952	8.556610838	8.610023731	14.01364788	14.74433608	2.276414055	2.128577076
RNASEH2A_3	4.740973312	5.239606785	15.43211513	14.80366521	8.26037413	8.382194699	14.73803307	16.24850163	2.215414011	2.146541816
RNF168_1	4.101559687	4.541707661	15.58010003	13.95503953	8.690506112	8.834108161	14.29075333	15.89386947	2.103366343	1.915142934
RNF168_2	4.556018262	5.204677036	16.16002934	15.36483056	8.232331544	9.064349112	13.76948731	15.49367175	2.236982217	2.198506316
RNF168_3	4.063094556	4.895710435	16.23190015	14.90211861	8.155940798	8.513086374	14.60153343	15.81831095	2.331603667	2.274137199
RNF2_1	4.160125147	5.111456158	15.35001722	14.74938898	8.579224107	8.872078608	14.57308587	15.2947479	2.135780688	2.164712881
RNF2_2	4.089320755	4.993705691	16.927448	15.31514016	8.510492388	8.35356453	14.91620041	16.28393376	1.967756597	2.389888226

【表４２－２５】

RNF2_3	4.391771656	5.304911901	16.15858362	14.01440914	9.433925605	9.224551535	14.63695736	15.493198	2.173798436	2.052752619
RNF20_1	4.499890182	5.015538495	17.21736614	14.14628033	8.731181825	9.290429823	14.68796146	16.19409741	2.294266348	2.323121642
RNF20_2	4.365296244	4.779780205	16.41643758	14.1328	7.509012036	7.861015734	14.36000165	15.7560971	2.362948402	2.416109782
RNF20_3	6.059390048	5.961416957	17.50845424	16.10072093	13.95097201	14.43697099	21.18602325	23.04947263	5.767855724	6.147253759
RNF4_1	4.043084782	5.027160062	14.00639031	13.80316881	8.222343855	8.310608424	14.14047124	14.8744436	2.082800375	2.564315905
RNF4_2	5.765901943	6.719296131	19.04450919	17.4922852	11.69575162	12.60470543	18.41789796	22.21778283	3.305127837	3.347597744
RNF4_3	5.712395553	6.71741811	18.66921791	17.07110358	10.12134364	11.16259347	16.36719721	18.73944988	2.751074062	2.449839536
RNF40_1	5.769143685	5.510150277	18.49995423	15.92239142	13.77371616	13.45955958	20.66091994	22.47967621	4.748098721	5.032254088
RNF40_2	4.065613156	4.93567557	16.13694319	14.09412046	8.372930763	8.852952673	14.73709137	16.10562006	1.976685792	2.118772108
RNF40_3	4.287209673	5.041396453	15.01459001	14.421417	8.984398952	8.762210541	13.60447657	15.226106222	2.263873552	2.374662103
RNF8_1	5.448181403	5.553617863	17.87353792	16.76415188	8.755567929	9.466396647	14.23526357	16.03466245	2.296038224	2.690339588
RNF8_2	4.456232243	5.176666164	17.03459698	16.01357984	8.278158881	8.738071638	13.96459553	15.59963764	3.117790242	2.741398217
RNF8_3	4.515231174	5.054616338	16.72640116	14.07114568	8.311705278	8.407282334	14.09093554	15.46223848	2.353354128	2.149579
RPA1_1	4.900389283	6.908315665	16.30237655	13.2342277	7.791208458	8.387248955	13.29232095	13.40368098	2.500854842	2.547431861
RPA1_2	4.536183405	6.095527717	15.23585115	13.32374901	8.05463453	8.012604563	13.51033348	14.2064387	2.405963303	2.247951464
RPA1_3	3.800475059	5.715952173	14.2820709	12.98876404	7.403012208	8.297684525	13.58291457	13.59831299	2.660888093	2.554522195
RPA2_1	4.199510737	5.202028464	13.03868756	13.0188283	6.969746259	7.432019554	11.46471523	12.91866029	2.427789519	1.906009813
RPA2_2	3.797468354	5.155658046	12.5057418	12.13849826	5.884560065	6.695600616	10.74691806	14.52830189	1.998470339	1.911969727
RPA2_3	5.295661572	4.823428079	14.7554596	13.50697053	7.066446922	7.773741567	12.20556745	12.38434164	1.631357496	1.638683368
RPA3_1	4.966120377	5.800560691	16.584716	14.28528305	8.733636679	8.793133649	13.75635917	14.13447539	2.511043616	2.28683307
RPA3_2	4.865620731	5.204398902	16.96659303	15.39544425	8.131543374	8.031417957	13.65038532	14.62137725	2.480137849	2.217907592
RPA3_3	4.978183261	5.106281914	13.63676692	11.49425287	6.726845004	7.507367768	11.86307681	13.44930679	2.667672902	2.702016193
RPA4_1	4.237288136	5.139898505	15.85751026	14.6495101	8.489647464	8.825049648	14.21008757	15.617105	2.214829788	2.268403208
RPA4_2	4.408678298	4.956801816	13.0981212	14.82775942	8.650433574	8.935345102	14.1813668	15.28880503	2.132527766	1.902566558
RPA4_3	4.301909431	4.956587032	13.20311515	15.13685527	8.631679534	8.909542573	14.46849809	14.82560036	2.084513277	2.197755529
RRM2B_1	3.606589231	3.871189706	13.39710787	12.7491375	8.235323874	8.211683774	13.59405628	14.69797591	2.447684721	1.862715387
RRM2B_2	4.200634068	4.770675234	16.2287903	13.93756396	8.621841136	8.724809075	14.03919619	15.27831658	2.0306621	2.127616338
RRM2B_3	3.413781976	3.877866439	13.53852332	12.37886065	8.112586431	8.08249885	14.04465681	15.22135378	2.146409192	2.338886453
RTEL1_1	4.508331904	5.181681534	15.14760173	13.92336139	8.878315564	8.640348583	13.80469976	15.81937758	2.235462307	2.271941949
RTEL1_2	3.939158272	5.094933473	16.99677736	13.71964124	8.671578427	9.137439976	13.79741644	16.04629427	2.136547494	1.956014709
RTEL1_3	4.638926374	4.745122429	15.27322589	14.69175482	8.707704072	8.898623025	13.87303472	15.46962004	2.295631017	2.122161042
RUVBL1_1	4.035551285	4.610921148	15.43768275	13.97685185	8.276571084	8.706114506	13.863614	15.19114391	2.48758425	2.709166791
RUVBL1_2	5.16086671	4.785362421	15.83193494	14.25984305	7.845426886	8.373680219	12.84163598	13.82234432	2.322609573	2.291962895
RUVBL1_3	4.011627907	5.165677208	16.07600165	13.64949446	6.868581147	6.981685293	11.82767279	12.42132234	1.968775284	1.937913299
RUVBL2_1	4.403655836	5.150602136	16.65172977	14.4544176	8.305075059	9.836991528	14.32150371	15.33993947	2.269720768	2.17575188
RUVBL2_2	5.516492851	5.176152525	17.04089816	15.53773651	9.756083507	9.836991528	16.01577124	16.99779523	3.309056598	3.238476863
RUVBL2_3	4.677474653	5.038594331	16.58044675	15.2285624	9.271642871	9.263105181	15.10202758	16.87115182	2.657586279	2.646204894
SAE1_1	7.736048664	9.034581575	22.9416716	20.36829851	10.83091419	10.46079742	17.15889898	16.494279	3.352075543	3.787111528
SAE1_2	8.362221338	9.899212234	23.625468	19.02854056	10.252995	9.781098617	16.50746819	16.04885057	3.715785292	3.915374306
SAE1_3	7.344776006	8.311755942	21.54812498	19.18123862	10.49287109	10.03912425	17.46878746	18.15080497	3.475105234	3.532809954
SCMH1_1_1	4.524031348	5.142536686	16.22764398	15.22187962	8.890337075	9.358762637	14.44888545	16.17815766	2.254022392	2.318350176
SCMH1_1_2	4.266255011	4.839260532	15.60199027	13.93207004	8.51411558	8.454301647	14.00683699	15.35855424	2.427374083	1.874860374
SCMH1_1_3	4.740755527	5.142052576	15.77588044	15.24794016	8.719217378	8.778009979	14.71042599	15.26223659	2.487045351	1.977425676
SCMH1_2_1	4.473363156	5.095365471	15.30409653	14.44594311	8.445101022	8.498507946	13.99957769	15.30476429	2.095626488	2.468128261
SCMH1_2_2	3.950609633	4.92896017	16.18725508	14.20717799	8.194583384	8.651812684	13.74720674	16.30627625	2.475223869	2.224380316
SCMH1_2_3	4.032960199	5.212035504	16.31909283	14.40951719	8.46880597	8.983768019	14.62077582	15.5227874	2.191022068	2.051567944

【表４２－２６】

SEM1_1	3.899039367	2.732875916	9.942543093	8.619262257	6.786091764	8.28332745	12.91654282	14.35893441	2.151792553	2.271339994
SEM1_2	1.811125485	4.756051455	11.27415016	8.710257948	7.713659074	9.192789721	11.93262653	14.39507589	2.535606919	2.846185111
SEM1_3	4.067985511	4.531887708	10.89978453	9.163172369	8.524004306	9.570595446	13.94418437	15.91021519	2.622382321	2.662349385
SETD2_1	4.314307478	5.168470873	16.56013692	15.06797046	8.133187473	8.602780182	13.38737936	16.0897135	2.186387221	2.141639385
SETD2_2	3.717820201	4.382517902	14.60915429	12.68910886	8.634422162	8.602502713	14.30536556	15.69725023	2.163307041	2.106424893
SETD2_3	4.510503913	5.383806957	16.80931666	15.03513478	8.232402105	9.135557249	14.49601873	15.01486458	2.30207052	2.056515401
SETMAR_1	4.110770035	4.560969577	15.42428212	14.56239957	8.101751695	8.219641686	14.72635167	15.38840075	2.221015823	2.276961824
SETMAR_2	4.097951698	5.174694242	14.85793008	12.99162311	8.916296847	8.783877102	13.86010143	15.60321892	2.231432361	1.906733353
SETMAR_3	4.218452221	4.934430665	16.1091433	13.84355876	8.645259666	8.560160699	14.56234536	15.58235942	2.57358786	2.179599912
SETX_1	4.669887279	5.011960561	17.17460182	15.66295099	7.847118903	8.349799868	14.27503666	15.88514628	2.305792716	2.493501783
SETX_2	4.613781328	5.758684455	17.92120369	16.97484628	8.891658522	9.150885047	15.07731664	16.04441278	2.679345209	2.404531381
SETX_3	4.451698197	5.397755711	17.02028034	14.89724248	9.105366388	8.861257919	14.78035294	15.96992008	2.30616358	2.560291833
SGO1_1	5.384837236	4.98498182	16.28380884	15.23908046	7.641403421	8.152631982	12.8864539	13.93709563	1.8486498691	2.663656885
SGO1_2	4.64602747	4.674582478	15.44588822	13.77673875	7.45937131	8.87114625	12.52045365	14.44801415	2.296856933	1.359206702
SGO1_3	3.944547663	5.241113678	16.36123251	15.47736876	7.343179555	8.368851904	12.57302383	12.36910995	1.6875921131	1.817047493
SGO2_1	4.339501397	4.602527551	16.02884803	13.97145658	8.802763943	8.526682663	14.23831606	15.00937462	2.294757053	2.271606098
SGO2_2	3.860383136	4.800424987	16.4785142	15.2602036	7.566863764	7.336196708	14.73115901	15.7770282	2.426620056	2.340736566
SGO2_3	4.121106382	4.70777811	15.36493027	14.08415714	8.085591798	8.673498467	13.79161146	15.37713301	2.1258330604	1.9566655
SHPRH_1	4.064784711	5.102159411	16.55218896	14.47058985	7.815223826	8.504234962	14.17671468	15.45361431	2.397421905	2.412464765
SHPRH_2	4.391392784	4.997752334	16.27729676	14.37304018	9.011132894	9.050932556	14.413983	16.01735627	2.156047965	2.465454845
SHPRH_3	4.694629371	5.230785135	16.33346013	15.58605366	8.717831117	8.866651702	13.80766034	15.35095885	2.298944538	2.081742613
SIRT6_1	3.865395305	4.736328125	14.87373665	12.52511351	7.589053413	7.957674676	13.07240522	14.17241501	2.112593597	1.939145223
SIRT6_2	4.418667275	4.898163108	16.27682425	14.28379209	8.293091294	8.111282866	13.1653202	14.52338528	2.327223471	2.209420386
SIRT6_3	4.277515518	4.507165916	15.05348504	14.15754377	8.922596162	8.399526337	14.74601036	15.8493462	2.187956027	2.199341929
SKIV2L_1	5.518763797	6.786551994	23.46136923	13.86943121	9.413306607	10.27667984	16.13335667	15.43389979	3.314457028	1.241743725
SKIV2L_2	4.165088643	5.014572351	19.32331291	13.139577124	8.56485271	9.242409615	14.1174435	15.23539253	2.431788032	2.103507715
SKIV2L_3	4.408440487	4.812448614	15.73375766	14.07799872	8.71042753	8.663278473	14.39537733	15.32990071	2.154408758	2.064300536
SLX1A_1	3.688774867	4.857674572	14.68026963	14.47292647	8.372486141	8.537433208	13.74741201	15.04834858	2.122144579	2.146582231
SLX1A_3	4.184460352	4.836775483	14.84060213	12.93175999	8.595891117	8.705111533	14.66297394	15.67489354	2.088179703	2.280940814
SLX1A_2_SLX1B_2	4.173821978	4.738663934	15.474559	13.92464714	8.403831832	8.469561167	13.93024039	15.09464808	2.307095523	2.224400695
SLX1B_1	3.864848179	4.685939328	15.81574543	14.03845082	8.217229058	8.196154786	14.28374997	15.53373935	2.058524757	2.076607712
SLX1B_3	3.84632746	4.852910613	16.76315613	13.90483825	8.167120816	8.062996366	13.88187366	14.84279671	2.350391516	1.997639919
SLX4_1	3.916537431	4.452746365	15.16576412	13.12415459	8.298527681	8.993112658	14.39761056	15.12559114	2.153339323	2.269986736
SLX4_2	3.431507985	4.123335801	14.17599363	12.56408805	7.996007541	8.727637519	13.79242201	15.11075869	2.523691407	2.347826087
SLX4_3	3.791537312	4.263638933	13.44933951	11.31590949	8.400039168	8.867935366	14.22483464	16.03659338	2.184564259	2.323657058
SMARCA2_1	4.338895025	5.301257044	15.46065991	14.56186876	8.870789079	9.326811014	14.28537121	15.91454996	2.198775582	2.230379838
SMARCA2_2	4.064849624	4.911516568	15.5609427	13.90628549	8.663823464	8.951798011	13.62424233	15.16947786	2.220159069	2.119383702
SMARCA2_3	4.391348721	5.153001675	15.78850814	13.7609647	8.267144402	9.224775178	13.8896526	15.46726643	2.170415195	2.283317164
SMARCA4_1	4.466193951	5.290424332	15.93530274	14.60190258	8.642840587	8.5995086	14.17394488	15.7474898	2.309398024	2.084933436
SMARCA4_2	4.412370285	4.731294745	15.84764858	14.60819583	8.383513941	8.875564924	14.70790716	16.17020646	2.194979426	2.468256215
SMARCA4_3	4.402837242	4.327676502	15.37455933	14.16068166	8.610124565	8.89332603	14.50840985	16.23912147	2.582917523	2.161937429
SMARCA5_1	6.767337046	7.961858303	21.19639644	19.20236337	8.132784253	8.331230252	13.62602963	14.52635403	2.166187754	2.348199522
SMARCA5_2	6.165326281	6.978325401	20.84068452	18.16550943	8.084630993	8.362083836	13.57697477	14.81308605	2.432469736	2.348951605
SMARCA5_3	6.191558158	7.419150265	20.10657308	17.98928328	8.593933143	8.426504439	13.75954996	15.7638719	2.1868669613	2.033470228
SMARCAD1_1	3.923003321	4.261646674	15.01191104	13.45661771	7.734115127	7.235023663	12.56067269	13.97616603	2.040945613	1.996156417
SMARCAD1_2	3.703020971	4.512294336	15.89930216	14.20538492	8.167365906	8.135863913	13.95105907	15.13129478	2.061205523	2.262692013

【表４２－２７】

SMARCAD1_3	4.172830731	4.241450874	14.886381011	13.893181261	7.793371064	7.3509243121	12.34431365	13.81454459	1.7714901861	1.633588697
SMARCAL1_1	4.005719174	4.662929844	14.88066921	13.768908751	7.688560494	8.1041308661	13.54109251	14.84506448	2.412226051	2.523041339
SMARCAL1_2	4.3035769	4.760941059	14.64187177	13.551282351	8.7463082681	8.80109787	13.59280254	15.2362889	2.1091696681	2.256443676
SMARCAL1_3	3.849678074	4.611281398	14.77847474	12.948743631	8.3245710111	8.7148552721	13.62769629	15.40267668	2.040385051	1.762053329
SMARCB1_1_1	4.439186235	4.751226456	15.32519877	13.783376561	8.3882070391	8.2096061571	14.01231676	15.66931857	2.361507909	2.263601147
SMARCB1_1_2	3.775617411	4.794309977	16.64222151	14.971703451	7.8724121531	8.5508833961	13.78784392	15.35761741	2.178199699	2.034247289
SMARCB1_1_3	4.587281031	4.5957901	15.71211315	15.09975831	9.0732901731	9.5628792441	15.1263316	16.46558068	2.535230674	2.223597104
SMARCB1_2_1	3.931720209	4.771628157	16.12814595	14.167343821	8.3277421831	8.4605210181	13.80080636	15.56321685	1.904629866	2.10865945
SMARCB1_2_2	3.840948796	4.842657669	16.30781681	13.923815111	8.4449751841	8.8698626711	14.04559166	15.69666062	2.132221829	2.042059633
SMARCB1_2_3	4.538714833	5.187797316	15.75946237	14.159410431	9.1020347381	9.0957792211	14.07311368	15.61406179	2.239357509	1.896746219
SMARCC1_1	4.241120368	4.433286972	16.28124756	14.60989377	8.8970180121	8.9157681571	14.56491614	16.23024167	2.588118971	2.158465852
SMARCC1_2	3.624647604	4.541493975	14.79983406	14.145373851	8.1655867081	8.1260025951	14.65104293	15.96770648	2.499981629	2.564739963
SMARCC1_3	4.455767563	4.378478664	15.87524445	13.623762381	8.3286689981	8.8157546921	13.97380995	16.31320709	2.368518225	1.890116931
SMARCC2_1	4.326968517	4.841892044	15.73854802	14.515036291	7.911633431	8.2884579541	13.75899069	15.49711501	2.186014346	2.296242711
SMARCC2_2	4.533248373	4.89239058	15.4295911	14.696485621	9.0185123421	8.7717520711	14.45497854	15.27039075	2.331188185	2.112490464
SMARCC2_3	4.433662954	4.743645432	16.62923003	14.29473261	8.4935640711	9.0162273671	14.35164508	15.60451789	2.209612592	2.062641621
SMARCD1_1	4.402959209	5.247756535	16.24239357	14.878777861	9.8680752021	10.045037561	15.69538556	17.53050514	2.543752544	2.435167278
SMARCD1_2	4.269459568	5.039509311	15.71201837	14.862241351	8.3514356011	9.1538637271	15.9661773	16.99533163	2.354628773	2.562196272
SMARCD1_3	4.561944459	4.840129376	16.04015251	14.534445771	9.122729171	9.0327904091	14.59776503	16.0584661	2.290739044	2.579301896
SMARCD2_1	4.024053463	4.608785638	15.60426434	13.958185561	8.4373865351	8.9965708121	14.49158914	15.10662505	2.402312042	1.998404922
SMARCD2_2	4.559007666	5.263570493	15.79151024	14.859390131	8.1311812461	8.5958701641	13.87690224	15.57346222	2.344059758	2.394056136
SMARCD2_3	4.592103361	4.953551623	15.29736542	13.722179661	8.5996972551	8.5718542411	13.86370015	15.04221693	2.179459634	1.897346256
SMARCE1_1	3.897641775	4.298871637	17.2241475	15.564233341	8.725446551	8.6292809811	15.78545348	16.82414186	2.748835682	2.640105456
SMARCE1_2	4.60621769	5.104597634	16.28200537	15.078853481	8.3099106731	8.6491695481	13.84959047	14.99380156	2.082009896	1.929566732
SMARCE1_3	4.828737919	4.986268804	17.82510507	15.854609711	10.052633441	10.301906781	16.43426974	17.39190019	2.470340183	2.792635398
SMC1A_1	10.93298815	11.51755452	29.491121	25.943372591	9.5302548151	9.538242121	15.09968126	16.08927897	2.940133076	2.753639188
SMC1A_2	5.811096704	6.903069224	20.60161691	16.757453851	9.8936794851	9.8377964151	15.02682617	16.45116216	2.779165733	2.627116152
SMC1A_3	6.407197673	6.450231283	19.58683045	17.085797421	9.6990161651	9.300501651	15.49541662	16.52711436	2.718966568	2.75444121
SMC1B_1	4.165399816	5.017550991	15.65734286	13.721407321	8.5378337611	8.8223795361	14.22095211	15.40220642	2.129266597	2.058657394
SMC1B_2	4.173835666	5.293773254	17.15787658	14.150266141	8.6872226691	8.9363841211	14.26492563	15.45550127	2.116499664	1.961764706
SMC1B_3	4.502185078	5.093256234	15.76299757	15.004854011	8.8121533681	9.1093412081	14.02971133	15.78283066	2.316928001	2.176209102
SMC2_1	4.689279525	5.203272821	15.8219767	14.297746281	8.6326683551	8.9714491771	14.0438082	15.30681081	2.092703962	2.118528891
SMC2_2	4.379341589	5.046952076	17.2424414	14.925896161	8.2723381261	8.320395171	13.85801846	15.23243751	1.977046443	2.186560421
SMC2_3	5.106026786	5.598626975	17.06480362	15.145379021	8.0248311651	8.654641271	13.391632	15.38606962	2.315440296	2.183606797
SMC3_1	5.068395491	5.712140309	17.17673677	14.342823331	9.3514356681	9.4314705381	15.01230216	16.13929987	2.410600279	1.852994983
SMC3_2	3.929752201	4.581423131	15.12011266	13.362295451	9.4892841351	9.9877306611	15.58159532	15.52528012	2.579943789	2.755073732
SMC3_3	6.139653253	7.058823528	20.58954423	16.855693771	9.4183843151	9.4078749621	15.46855069	16.65601572	2.605380797	2.47317761
SMC4_1_1	4.253862975	4.86956614	15.77710916	14.23196991	8.5429356581	8.7306621011	13.55334451	14.95055545	2.057529205	2.06602222
SMC4_1_2	4.412751678	4.961291026	15.33757749	12.827906981	7.2151135171	7.1057462621	12.84441381	15.10303067	2.406357982	2.540552691
SMC4_1_3	4.407151227	4.960894385	15.68504739	13.975903611	8.0303350891	8.7567374621	14.59200566	15.77774623	2.006888985	2.251117562
SMC4_2_1	4.452666712	4.928306351	16.36471623	14.655967661	8.5376759751	8.7303967031	14.58807067	15.79203699	2.262967899	2.106131301
SMC4_2_2	4.456364971	4.965288813	16.39065456	13.851155791	8.3427906171	8.6234199991	14.16222742	15.53024346	2.214345244	2.077150093
SMC4_2_3	4.233000844	4.782418762	16.23268411	14.454167351	8.2940025331	8.5762691561	13.93927352	15.41186241	2.196242778	2.141432761
SMG1_1	4.345643443	4.421429726	15.76963774	12.929887321	8.8636026261	9.0051803631	14.16440563	15.70004135	1.963455962	2.145892966
SMG1_2	4.451287427	4.850348503	15.7631583	14.22773389	8.6492511381	8.7117927021	13.99645975	15.66779335	2.436142542	2.024893043
SMG1_3	4.443605401	4.97799178	16.34600408	14.334220991	8.5695123631	9.1545481491	14.47661123	15.66037263	2.273984017	1.933306259

【表４２－２８】

SMUG1_1	3.896984694	4.669899576	15.38110278	14.11512512	8.782085294	7.900882345	13.21433261	14.94070914	2.405467975	2.358652199
SMUG1_2	4.286041476	4.761654553	15.22369945	14.062717331	8.15900984	8.321898101	13.92767209	15.27461362	2.386926673	2.074112088
SMUG1_3	4.277398635	5.022182128	16.50480104	14.381254831	8.375170551	8.459219451	14.25341616	15.56640017	2.210932689	2.092855844
SNW1_1_1	5.456095462	6.424870466	20.47217192	16.847112361	9.779382439	9.808772588	14.90068325	17.20546098	2.862096714	2.682055966
SNW1_1_2	5.286065286	5.590418851	18.93431635	17.66905951	9.162867833	9.427376434	15.97944955	17.01704192	2.590974129	3.109382338
SNW1_1_3	6.383489321	4.704882024	19.50212435	15.86023211	9.155376718	9.609311741	14.69979926	16.02355881	2.863326121	2.148736939
SNW1_2_1	4.407302455	5.260733762	16.3702386	14.29597131	8.376420839	8.415501824	14.15744953	15.71683128	2.241851684	2.046054732
SNW1_2_2	4.450562254	5.325811541	16.40092735	14.690338111	8.888221648	9.314383014	14.25548461	15.61600136	2.250694936	2.194540971
SNW1_2_3	4.333209477	4.609973575	16.46301127	13.91699025	8.715768956	8.899860622	14.13397725	15.16981348	2.082302757	2.354448273
SPO11_1	4.257807543	4.938289584	16.27940264	14.96435282	8.730424333	9.07538709	15.02882316	16.63730221	2.318879164	2.075837835
SPO11_2	3.887809616	4.578131207	15.61622072	13.77274436	8.365078839	8.579539619	14.10007249	15.1536167	1.955444276	2.142667343
SPO11_3	4.739647713	5.103725604	16.20494312	14.206667042	8.637100951	8.92143666	14.56230501	15.60033739	2.334085742	1.930955994
SPRTN_1	4.003875266	4.896415467	15.48539916	14.07090113	8.751190145	8.553112291	13.84142265	15.34390164	2.404931412	2.01182639
SPRTN_2	4.304680458	4.772021572	15.56522517	14.78439425	7.507586285	7.519048615	13.70530734	15.26218093	2.029586754	2.111407062
SPRTN_3	4.354217196	4.683514467	16.36083117	13.84469791	8.772770157	8.697924129	14.32882435	15.50904942	2.199505337	1.861961198
SRCAP_1	4.349110074	5.116959064	15.31863311	14.90553653	8.266382807	8.548051369	14.43660469	15.41572206	1.959414549	2.143571916
SRCAP_2	5.061579894	5.981804093	18.10889495	16.16831576	8.631188103	9.05937879	14.04869551	15.62456656	2.236216425	2.285998702
SRCAP_3	4.332957229	5.342604063	15.93600374	15.01370629	8.194694159	8.147419457	13.46093839	14.57956687	2.250219631	2.001046701
SRSF1_1	5.551354477	6.511761331	19.12896503	14.34611625	10.56172785	9.767865271	16.75625411	17.45134614	3.123432203	2.764473574
SRSF1_2	4.787368359	5.451837324	14.75102131	12.89734464	11.24034114	11.09204407	17.56649057	19.49386181	3.581334242	3.080497312
SRSF1_3	5.895930884	5.747449594	15.13931051	13.87640626	11.00484816	10.48299762	16.01696525	17.53155854	3.154780987	2.678840405
SS18_1	4.074861586	4.367540216	14.132962611	12.30150376	7.515586122	7.739765311	11.67028871	13.26650642	1.886688088	1.740747763
SS18_2	3.695356612	4.427059616	15.37322963	12.74291564	7.989133169	8.189015633	13.75605327	14.77889978	1.888127547	1.886688137
SS18_3	3.856520767	3.953623789	14.79314226	12.73628801	7.070825516	7.513580532	12.18649084	13.1943942	1.901312811	1.456305561
SSBP1_1	5.803607743	6.366574397	18.35270648	16.05229447	8.887634105	8.899243325	14.28767311	15.95355778	2.194109916	2.156890443
SSBP1_2	4.741275308	5.546387097	17.30043492	15.69366014	8.492391268	8.427532741	14.44585718	15.49123649	2.164603794	2.403661451
SSBP1_3	4.909347986	5.671845411	18.3772919	16.80888528	7.59793058	7.744386321	14.13563255	15.52985763	2.275283415	2.230262335
SSRP1_1	6.172957477	6.78709944	18.2473636	16.12083946	8.937338296	9.540238737	14.37259567	15.86908166	2.196428433	2.336299777
SSRP1_2	5.640441291	7.219481908	19.48134794	17.91110275	9.207347534	9.509312666	13.07979677	14.07577554	1.922052432	2.049564921
SSRP1_3	4.928021842	5.16907388	17.39372546	14.82348703	9.064754059	9.626040694	14.97353014	16.08782699	2.17362724	2.309215148
STAG1_1	4.348279893	5.039370079	16.52751656	14.5141635	8.780723094	8.626046212	14.54359539	15.80392695	2.054820466	2.035253126
STAG1_2	4.407220686	6.068096814	18.16140446	15.39176654	8.631557229	9.070932134	14.23167464	15.92277495	2.431492918	2.410293966
STAG1_3	4.042884633	4.802288867	16.63340293	13.29270285	8.945747891	9.345531316	15.36025245	17.04628514	2.657397935	1.958067793
STAG2_1_1	3.782584687	4.776613547	15.03270768	13.80595255	9.204980535	9.534603654	14.89781777	16.03278883	2.543075309	2.287227218
STAG2_1_2	3.457147285	4.577609443	14.57093762	13.41036166	8.556005705	9.227600019	14.84740492	16.09938228	2.392428715	1.99588883
STAG2_1_3	3.700847358	3.934946112	14.08182864	13.09069432	8.780938995	9.302302161	14.67914105	15.51976306	2.16948712	2.171750663
STAG2_2_1	4.175174389	5.050365543	15.14644311	14.01441973	8.083220675	8.505816796	13.66485791	15.43439095	2.190655998	2.142918288
STAG2_2_2	4.579005152	5.072650321	15.70799983	14.20040076	8.896127029	9.471186389	14.26086578	15.28857747	2.176341033	2.122616567
STAG2_2_3	4.577620522	4.798063167	16.61528491	14.62732471	8.441633754	9.415671278	14.77642068	15.66376099	2.303113854	1.848847368
STAG3_1	4.602612395	5.160592255	16.77694023	14.99453666	8.879199536	8.316822965	15.05491015	16.19628947	1.899276518	1.744497657
STAG3_2	6.010648063	6.650605203	19.43216567	17.84186327	8.45643319	8.337048596	13.98017389	15.07662412	2.340959347	2.136845833
STAG3_3	4.473583158	4.955932792	16.23588253	13.91870305	7.938651111	8.4762069	13.75118443	15.58657197	2.086670318	2.197813574
SUMO1_1	4.127949468	5.082479907	15.72629554	14.60250357	8.349909667	9.079506874	14.52399345	15.93375367	2.424044163	2.197874641
SUMO1_2	4.195302332	4.968544899	15.26284215	14.12654605	9.031154604	8.729596893	14.74216068	16.02333668	2.146484194	2.147824462
SUMO1_3	4.720581943	5.196097107	19.38451321	13.9489436	8.158422107	8.011584611	13.45536154	14.93181213	2.11517165	2.162839255
SUMO2_1	3.301640201	3.849723926	14.02352242	12.45174655	8.456484632	8.954568485	14.51746221	15.42419732	2.253503042	2.170346839

【表４２－２９】

SUMO2_2	4.53635255	5.562568653	17.36357998	14.26402539	8.276944022	8.476691232	14.30017946	15.57959295	2.462228633	2.276671771
SUMO2_3	3.07253263	3.419704183	14.24267304	12.68526591	6.158971512	6.243206201	12.1506986	12.511127	2.453703332	2.297794118
SUMO3_1	4.110801421	4.88679464	15.86387053	13.47206607	8.902780049	9.01666831	14.68153061	15.74707231	2.088494262	2.666288631
SUMO3_2	3.839861796	4.384439013	14.86044615	13.55972894	7.837278423	7.648863745	14.03967859	15.22996404	2.225367134	2.147853674
SUMO3_3	4.470554362	5.065261645	15.82386236	14.02965772	8.099604886	8.499349888	14.85546993	15.08493647	2.253872996	2.035705457
SUPT16H_1	4.60364719	5.274524526	17.52771711	15.83640253	8.873561526	9.069814141	14.52050917	16.27216113	2.175338321	2.272787546
SUPT16H_2	4.776640266	5.725982149	17.41287011	15.85615039	8.821866905	9.164573757	14.44592442	16.4533777	2.288087081	2.251170364
SUPT16H_3	5.213550678	5.99190165	18.44225293	17.07329614	9.149873934	9.256592514	14.5848929	15.53781998	2.01008025	2.120597711
SUZ12_1	4.558412113	4.720401145	16.61713229	14.21992405	9.529638124	9.610986673	15.13841106	16.37265886	2.411872401	2.338714412
SUZ12_2	3.988591981	4.746279412	14.64155479	14.11992936	7.993264979	8.979624514	14.33585943	15.75111937	2.323361227	2.221920945
SUZ12_3	3.789808917	4.778424667	15.14864462	13.63720693	8.765413063	9.309344576	14.83834668	15.68770949	2.067536702	2.063429861
SYCP1_1	4.428370713	5.081847704	15.40516104	14.33507495	8.794720007	8.720182985	13.84185466	15.87129662	2.273134864	2.073700712
SYCP1_2	4.395678345	4.887566523	15.32620155	14.05099351	8.839479015	9.007157951	14.09860811	15.53539024	2.218449493	2.032987035
SYCP1_3	4.64874327	5.20823569	16.5741051 7	14.31991471	8.515932483	8.735490075	13.94746971	15.60146698	2.287333686	2.129253279
SYCP2_1	4.064186666	4.825380365	16.5453358	13.67656163	7.756279247	8.329852673	14.13014822	15.42983522	2.213614877	2.024540564
SYCP2_2	4.297109529	5.511273214	16.08256061	14.88391326	8.575102038	8.5509793	14.26768678	15.63938062	2.154387404	2.009048903
SYCP2_3	4.50764901	5.474562035	16.13786012	14.46625733	8.659476276	9.110949772	14.92585555	15.55285944	2.282375496	2.157371901
SYCP3_1	4.332096983	5.35773031	16.82722051	14.88245642	7.990362827	7.891547049	14.39488522	14.51350112	2.185629338	2.073015214
SYCP3_2	3.830210579	4.968731034	15.64839614	13.79770674	8.676321585	9.308555733	14.94264144	14.86709208	2.179983574	1.680512879
SYCP3_3	4.439662669	4.810210821	15.97747556	14.20560461	8.520606367	8.749972408	14.7936245	15.82496008	2.403767538	2.273882923
TAF15_1	3.952932049	4.840496608	15.5447699	13.87519195	8.399503995	8.618718252	14.11298552	15.28086945	2.65139931	2.159588017
TAF15_2	4.218906867	4.823523698	15.35247464	13.43696295	8.230697358	8.630039868	14.0475321	15.26679619	2.063651042	2.024256916
TAF15_3	4.5452056629	5.05852381	15.87434615	14.00057761	8.37924854	8.808661536	14.06444721	14.61246434	2.18786217	1.714863684
TCEA1_1	4.072713367	5.239830254	17.02231468	15.07372937	8.665884829	8.986320437	14.37363342	15.67711761	2.13740971 5	2.046709104
TCEA1_2	3.735592279	4.930383627	15.13454689	14.29838174	8.452795197	8.90336965	14.39422983	15.94007919	2.419602884	2.132354932
TCEA1_3	4.208676868	4.784036531	15.44736408	14.37851559	8.652036528	8.572101949	13.64830628	14.80025312	1.991879162	2.103710604
TDG_1	4.383212092	4.969345557	15.49141767	14.44693439	8.696201998	8.736382163	13.57930023	15.00938464	2.327011395	2.281468885
TDG_2	4.406495142	4.706734251	15.48330164	14.44558112	8.450485164	8.748740442	14.22428652	15.5180647	2.118166717	1.985684941
TDG_3	4.807551586	5.296885952	16.36230149	14.89917229	9.064965656	9.169591661	14.49052319	15.54419231	2.044855874	2.203629781
TDP1_1	3.956783057	4.471672662	16.48288633	15.50733886	7.168522267	7.239765036	14.5457516	15.8334591	2.243635161	2.187932606
TDP1_2	4.518725629	5.142160083	16.30764117	15.07157524	9.46166456	9.354147536	16.37074056	18.03074216	2.690846094	2.608150616
TDP1_3	3.624509122	4.892966361	14.9270399	13.94543938	8.257187287	8.126424743	14.1011416	15.59470536	2.375560536	2.020040223
TDP2_1	4.476940382	5.036204341	16.29401533	14.77851063	8.136341949	8.289247482	14.29085651	15.80066648	2.219577575	2.211365627
TDP2_2	4.008506864	4.583335998	15.25878085	13.50987091	8.321091185	8.131452478	13.92334459	14.68299924	2.173788975	2.261933667
TDP2_3	4.503837719	5.050740071	16.02505171	13.73181767	8.580916414	8.69037177	14.50106336	15.51234045	2.333684466	2.203570477
TELO2_1	3.797012777	4.427146715	17.07067394	14.7842296	8.616638873	8.133316278	14.68881278	16.56970458	2.468888385	2.35816944
TELO2_2	4.508797217	5.008546574	16.87335779	14.57820946	8.87073231	8.843490116	14.35212415	15.19434223	2.734050228	2.071282749
TELO2_3	3.994160584	4.419117852	16.84759472	14.19461656	8.112810027	8.220033296	14.88764934	16.02267555	2.345914907	2.287442696
TERF1_1	4.473111074	4.840000762	15.60707306	14.35310821	8.746624911	8.832678131	14.16435994	15.01072348	2.100454103	2.000717004
TERF1_2	4.364863609	4.832756091	16.36275108	14.16488401	8.513215819	9.015858466	14.57604564	15.76318656	2.142249062	2.234223422
TERF1_3	4.364671573	5.232952121	16.51186937	14.49122448	8.766855351	8.544095119	13.75125292	15.33823276	2.056590043	2.189730038
TERF2_1	4.477906272	5.00354045	15.65716518	14.46466774	8.312238191	8.785999249	14.08007162	15.60338634	2.442026884	2.232547736
TERF2_2	4.398323646	5.162386662	16.73172513	15.02573007	8.594920287	8.392813192	14.35566198	15.32374614	2.310926894	2.240733504
TERF2_3	4.508292455	7.28890069	19.68142934	15.35143365	8.167031754	8.822314 05	13.39464486	15.6186607	2.051781562	2.663226056
TPT1_1	4.213995453	4.948285124	15.45022687	13.84056029	8.277554927	8.597920474	13.86538768	15.37827734	2.029215674	2.247676162
TPT1_2	4.96043885	5.009107468	15.84986162	14.01479351	7.395601207	8.163877774	13.81626883	15.24857143	1.985684589	2.238161078

【表４２－３０】

TPT_3	4.117366619	4.726453203	16.3452742	14.30666449	7.522085594	7.581512616	13.17376238	14.41636612	1.964972647	1.880386543
THOC1_1	4.255105612	5.005030719	15.36426328	12.86839188	9.363383002	9.328560222	15.56321287	17.03876915	2.740995555	2.891032229
THOC1_2	4.658211693	5.539275924	15.06499721	11.90857539	9.424695978	9.44642074	15.16707077	16.45701843	3.441609997	2.495359321
THOC1_3	4.53722334	5.411098677	14.63332666	13.3789515	9.119128834	9.066427289	16.27336722	17.10744389	3.123656492	2.704447313
THOC2_1	4.584806291	5.864205779	15.04368724	15.08724776	8.77196206	9.06271219	14.68658351	16.11611077	2.411108066	2.32128042
THOC2_2	4.525791261	5.568975024	15.16327053	13.78961402	8.267125545	8.950918998	14.04525772	16.24430647	2.085655263	2.438164954
THOC2_3	4.432565789	5.546778016	15.10482921	13.85859827	8.483366962	8.778721279	14.5449417	15.82339004	2.320219052	2.092581985
THOC3_1	4.201200343	4.82944116	14.97484063	14.34646165	8.54381673	8.896361823	14.17452179	15.20150794	2.181500226	2.093956317
THOC3_2	4.335883853	5.266964097	15.68900376	15.53425515	8.417635419	8.824672909	14.03556492	15.89957779	2.310444747	1.661335077
THOC3_3	4.578503606	5.178918785	16.35852559	15.29484928	9.489731132	9.437417057	14.77942122	15.57957096	2.219675121	2.250116586
THOC5_1	4.945214075	5.454977853	15.79742824	13.97891344	8.541672171	9.089465898	15.26066878	16.85041866	2.533314972	2.385518209
THOC5_2	4.549783667	4.953111679	16.73233442	13.56986387	9.163177231	9.960453332	16.78657074	18.53038876	3.297252668	3.257935502
THOC5_3	4.620874219	3.918722787	13.57327462	13.12967176	9.604413575	10.02701274	17.11980037	18.13323698	3.909433382	3.930624637
THOC6_1	4.2884658	4.765702462	15.14216665	14.2577813	8.759790392	9.101607269	15.13907741	15.8849312	2.517881159	2.33090934
THOC6_2	4.223283793	4.891545742	16.850361	13.44154466	9.026186299	9.259986315	15.52960423	16.29358646	2.473224292	2.332589723
THOC6_3	3.795503055	4.894167652	15.81235866	13.69919924	7.999465038	8.203029698	14.23730819	15.31471045	2.156308476	1.987011478
THOC7_1	3.33095408	5.460067647	16.096770591	14.61293484	8.779674347	9.972439803	16.02620044	16.94630134	2.916828271	2.823124279
THOC7_2	4.561250428	4.846160191	15.52733372	13.65809585	9.208593551	9.534653336	15.28475676	16.69533966	2.859755733	2.107468402
THOC7_3	4.053567139	5.355460541	14.56131655	13.1604104	8.899784127	9.868472168	15.24761953	16.46189512	2.273187604	2.225474743
THRAP3_1	4.578155657	5.75114494	19.02890028	15.69817463	9.566239525	9.42161137	14.89942742	16.35048569	2.241971798	2.292333663
THRAP3_2	5.69913161	5.993788287	18.52989648	15.76661631	8.865624875	9.425208154	15.03045571	16.62911317	2.123633022	2.425338155
THRAP3_3	5.41855355	6.005572694	19.11573827	16.34793433	10.36630612	10.63602999	16.00205611	17.10211183	2.243920484	2.571385101
TIMELESS_1	4.09417265	4.61177489	15.47258078	12.95839324	7.839566343	8.562975195	12.44621222	14.42714949	2.11546884	1.938650997
TIMELESS_2	3.90900665	4.785880068	15.50930682	13.46923525	7.502456386	8.115157878	12.27478459	14.23048489	2.301278468	1.933773846
TIMELESS_3	4.00006161	4.472480493	15.86540231	13.06557283	7.999694731	8.573557269	12.75650872	14.33872022	2.430502617	2.213681325
TIPIN_1	3.225557726	4.712575061	14.54999774	13.49548588	8.303243669	8.804355131	12.96941941	14.18957691	2.259933548	2.173203281
TIPIN_2	3.079986905	3.894458721	14.6034417	13.02206791	7.155787121	7.440328905	12.71418512	14.65259756	2.399726778	2.500057711
TIPIN_3	3.950001539	4.401911878	15.50478137	12.92044112	7.795134691	7.365588209	13.61712353	14.57075907	2.269721557	1.943505231
TONSL_1	4.350855247	4.970943228	14.56045095	14.06602709	8.169044184	7.99648082	12.68927277	15.31026963	2.428302282	1.362164222
TONSL_2	5.203313661	5.636119089	14.37825923	13.51615166	8.739587106	9.100186352	14.5573461	15.99979255	1.919817358	1.798610704
TONSL_3	3.312191684	2.855752858	15.40847532	13.6051347	6.599341861	6.922681736	11.97377174	13.83095038	2.67478064	1.876313419
TOP1_1	4.346561254	4.673142845	17.04412795	15.48485787	8.320955194	8.722123225	14.52111447	15.8299837	2.573812258	2.341939755
TOP1_2	4.252953298	5.002330882	16.91435535	15.98589702	9.171206184	9.34994253	14.55072564	16.27086042	2.211282382	2.148827345
TOP1_3	4.314400812	4.995638728	17.08640062	15.99524359	9.708289186	10.00520462	15.79821146	16.89626253	2.340567441	2.270215655
TOP2A_1	4.360894036	5.126713449	14.91441779	13.7661405	9.735343223	9.871066951	15.95177976	17.01621609	2.394557823	2.642404298
TOP2A_2	4.810399073	5.18082539	16.40243645	15.47374138	9.5065787	9.837315564	15.57814699	16.82689356	2.642432886	2.577178537
TOP2A_3	4.515009089	5.517080712	15.79216605	13.64065766	9.408788072	9.336742687	15.7384855	17.03668037	2.571920186	2.293214598
TOP2B_1	4.218828164	4.916339943	16.17775329	13.85534727	8.012509598	8.223454371	14.45988874	15.96736917	2.258066709	2.199601878
TOP2B_2	4.331114533	5.098149369	15.86527344	14.69603437	8.570855883	8.723969168	14.20894533	15.72249458	2.215553104	2.02916699
TOP2B_3	4.553444568	5.12982216	16.5753011	14.0366671	8.466667772	8.692605671	13.91036196	15.4262961	2.221388415	2.199123612
TOP3A_1	4.594321525	4.723266642	15.15467501	14.53883495	8.866680849	8.968034399	14.15465521	15.51002335	1.951090648	2.024526375
TOP3A_2	4.450692491	4.892119313	16.20484174	13.84169223	8.94165984	9.272981548	14.43847195	15.54898176	2.340000753	2.263025554
TOP3A_3	4.293504377	4.750571962	16.04645249	14.2050037	8.809033263	8.25470097	15.06629505	15.55453384	2.240121144	2.060282335
TOP3B_1	3.640303953	4.938848236	15.73467307	13.74219836	7.979889658	8.058065472	14.34432515	15.67672104	2.151959821	1.900577193
TOP3B_2	3.934053439	4.834429445	16.46975041	13.63741339	8.056748216	8.716079639	13.71195826	15.17897757	2.092002038	2.070994364
TOP3B_3	4.277653968	4.979228129	16.09665119	15.05352062	7.193191705	7.683115659	12.93676188	13.61942044	2.000123847	1.939083097

【表４２－３１】

TOPBP1_1	4.525740514	5.357844607	15.74315808	13.74363553	8.660168692	9.263917021	14.47039208	15.59065201	2.275914672	2.055347287			
TOPBP1_2	4.561788314	5.343601266	16.78978529	14.47092275	8.442830444	8.769426254	13.73146592	15.8522437	2.131651489	2.409502899			
TOPBP1_3	4.492575704	4.539632309	16.87537371	14.11929089	7.059722549	7.077448747	13.56822833	14.85584414	2.656961526	2.356870968			
TOPORS_1	4.319807714	5.001936624	15.58374762	14.18541875	8.491907905	8.56623385	14.41586406	16.02813963	2.166402256	2.024580219			
TOPORS_2	4.666735346	5.083945211	17.47583696	14.6153277	8.032514729	8.711295799	13.58233006	14.72849032	2.358652302	2.314801809			
TOPORS_3	4.627271184	5.469558915	16.82110271	14.33249824	8.560784561	8.546186197	14.20506171	15.77383096	2.136304612	1.797642456			
TP53_1	4.234453087	5.004014622	15.78345285	13.94993668	8.548304029	8.548860509	14.09041623	15.15949641	2.454023546	2.003577544			
TP53_2	4.079207332	4.846362836	17.35505246	13.88388995	8.648387019	8.560047665	13.93885368	15.10694257	2.161907576	1.930948935			
TP53_3	4.140651113	4.742794008	15.27509676	14.73249023	7.709186839	7.756943161	13.90049554	14.65721182	2.085898457	2.188024876			
TP53BP1_1_1	4.379968606	4.84578284	16.56991596	13.86899433	8.717214071	8.912151953	14.47745329	16.10337972	2.858873006	2.981466559			
TP53BP1_1_2	3.903822775	4.543675642	15.52958145	14.14656947	7.996334549	7.957763788	14.64924666	15.50737471	3.533350502	3.388646037			
TP53BP1_1_3	3.895695544	4.725748648	16.21245575	14.04453856	8.235613145	8.926381826	14.86194667	16.1423689	3.128362317	3.117194424			
TP53BP1_2_1	4.524820226	5.183875099	16.4460798	14.24059947	8.456289192	8.826619965	13.60910741	15.33160038	2.513280873	2.404695128			
TP53BP1_2_2	4.111653183	4.750412699	16.11508842	15.09879215	8.862806138	9.544604695	14.72096318	16.10659762	2.458437591	2.155042707			
TP53BP1_2_3	4.017984359	4.377582517	15.1482862	13.83574862	8.199637061	8.196721311	14.03940656	15.05526237	2.433433088	2.071911925			
TP53BP2_1	4.153030847	5.005101907	15.62064298	14.37204349	8.339275454	8.724614662	14.08301788	15.41529968	2.206435541	2.258354191			
TP53BP2_2	4.361782159	5.044562427	16.885265512	14.18329039	8.308289153	8.631142467	14.24287978	15.66121664	2.275405745	1.936976536			
TP53BP2_3	4.439780076	5.060712637	16.2060509	14.13505883	8.039534365	8.406433826	14.10774917	14.51453661	2.063035282	2.029643237			
TP53I11_1	2.856339612	3.334477891	8.285986214	7.229268293	9.265720481	9.969446361	17.05374378	18.41858096	3.481381101	4.224021167			
TP53I11_2	4.119822485	4.604748967	15.72032768	13.66848091	7.96512022	8.777172249	14.17559377	15.92665231	2.146518101	1.979053707			
TP53I11_3	3.957069416	4.638615136	16.1009378	13.87163082	8.045059995	8.287064363	13.82627442	15.10865234	2.22663581	2.359382977			
TREX1_1	4.378806266	5.157909745	15.25490682	13.95158036	12.45521177	11.35103962	18.507387	18.10017271	3.622857544	2.91817408			
TREX1_2	4.387798234	5.007772512	16.43934685	15.10081248	12.56498746	11.38366303	19.552485	18.14643776	3.312479659	3.089868171			
TREX1_3	4.364550969	5.223190906	14.60019165	14.42472308	11.77423945	10.9089834	18.57027983	18.06593516	3.747510395	2.854891661			
TREX2_1	5.347655348	6.465184499	18.78686643	15.84756988	8.261074688	8.730265218	14.29232804	14.97675322	2.515594971	2.34375			
TREX2_2	5.275687298	5.266973088	17.69625942	15.7511101	8.778108466	8.638782854	14.81027613	16.62213454	2.362723164	2.192816635			
TREX2_3	5.47123372	5.403776617	17.24611399	16.7344232	8.199735678	8.844066167	14.99381643	16.49038498	2.779663508	2.380165289			
TRRAP_1	3.672088284	4.663454065	16.1092341	14.51785103	9.011674069	9.630918964	14.96935982	16.31577103	2.324005904	2.280181388			
TRRAP_2	3.645972028	4.381100032	15.81620946	13.92384854	8.629711659	9.005941034	14.52658605	16.15839644	2.205819851	2.253066674			
TRRAP_3	3.641454455	4.283932038	16.01783763	14.3028805	8.707592873	9.075503831	14.21251544	15.43656467	2.234432117	1.927314962			
UBA2_1	6.087629101	7.864972114	21.95690157	18.62253698	9.689981765	9.079565143	17.54925662	18.01161237	4.09228684	3.353156352			
UBA2_2	6.222732491	7.572842999	22.11299329	17.41627473	10.05542396	10.16074642	16.23714016	17.93918461	2.804097525	2.724644167			
UBA2_3	4.568488943	5.484496999	16.23933629	14.61441715	8.911482219	9.167552548	15.36363533	16.80586166	2.562110563	2.40525937			
UBE2A_1	4.09235596	4.315662083	15.81447082	13.94293488	8.327383665	8.445578359	14.88576166	15.77839238	2.392819829	2.394620346			
UBE2A_2	4.710667636	4.471779537	15.85380015	13.47736294	8.914040096	9.187537791	13.75911491	15.12483548	2.37473804	2.056657137			
UBE2A_3	4.662237874	4.963704141	15.67973436	14.07101915	8.892802777	9.017289555	14.41679945	15.95143555	2.350800968	2.123369782			
UBE2B_1	4.697790989	4.937796376	15.6890983	14.06292338	7.551795218	8.312221739	14.39752888	15.22356852	2.646172128	2.776454816			
UBE2B_2	4.444668059	5.091962048	15.60858946	13.91375261	8.890899065	8.984736089	14.56190063	15.97835191	2.21563494	2.052540868			
UBE2B_3	4.126195023	4.613127979	16.69154264	14.46573127	8.343260268	8.353648307	14.01582977	15.33166415	2.179670162	2.196493549			
UBE2I_1	6.29694796	7.553214996	21.44927059	18.55748722	10.16520915	9.896396068	16.87049904	17.39806742	3.253676752	3.191334808			
UBE2I_2	5.671673705	5.891528605	18.17574581	16.22117229	8.545608592	8.326660701	14.61276616	14.78730844	2.514958457	2.273666194			
UBE2I_3	5.971229027	6.829229673	19.65109866	17.64868374	8.662279468	8.871446716	14.39117742	15.69933892	2.543450918	2.619056053			
UBE2N_1	3.745637336	4.996991004	15.32048343	13.6072546	8.372408637	8.628927319	13.99854954	15.21178864	2.186509281	2.136306672			
UBE2N_2	3.97809966	4.887700535	15.145991174	13.27880367	7.670687419	8.350547731	13.46946469	16.54860291	2.342844985	2.09808285			
UBE2N_3	4.276338325	4.557027799	15.80677761	13.72535503	8.099000581	8.374960265	13.17275332	15.02256474	2.304760698	2.336727784			
UBE2T_1	3.716031516	4.172575049	13.32517652	11.73244352	8.203189462	8.600747581	13.50611015	14.76681997	1.887612754	2.146851885			

【表４２－３２】

UBE2T_2	3.738449007	3.467387048	13.92056046	11.33008857	8.044639579	8.881143509	13.40759311	14.84421038	2.422924901	2.355290636			
UBE2T_3	3.63931966	3.765900783	13.62190018	11.57346679	8.003475795	8.308574407	13.84126213	14.32867741	2.545816403	2.2656			
UBE2V2_1	4.057205921	4.543509823	15.70988116	13.83718767	8.515508021	8.846691511	13.70721175	15.47308638	2.193135139	1.936364042			
UBE2V2_2	4.439472703	5.008405191	15.60709676	13.59026251	8.078842185	8.612047496	14.27717192	15.7146263	2.444493265	2.105524196			
UBE2V2_3	4.311627666	4.673735465	14.41377927	12.72664065	8.605809894	8.736135531	14.69780426	15.19161757	2.178337117	2.076817065			
UBN1_1	4.152819949	5.102784441	16.8929091	14.92402975	7.955041674	8.419666679	13.70527607	15.19802822	1.95802696	2.289169521			
UBN1_2	4.21360411 6	4.814383909	16.12910896	13.82834674	8.334215563	8.74694721	13.78681661	15.00399317	2.249650742	2.030069365			
UBN1_3	4.418234576	4.891513125	16.54219589	14.31337583	9.242910325	9.497167423	15.35758876	16.54633371	2.937335516	2.416627553			
UCHL5_1	4.974286926	5.425194072	18.24207321	16.29551237	7.256366073	7.427795554	12.43929613	13.23421131	1.810013992	1.581494017			
UCHL5_2	4.97721226	5.597677177	18.3271975	16.30585929	7.462047066	7.787613986	12.45091926	13.83132656	1.956216906	1.803575163			
UCHL5_3	4.742837694	5.521062609	17.91687426	16.3334618	7.745218057	7.928510485	13.10547435	13.98674007	1.989098855	1.710255479			
UHRF1_1	4.035718715	4.709586567	15.73486911	13.8369965	8.321928881	8.296612578	13.68189962	15.43229902	2.134127282	2.341447907			
UHRF1_2	4.586880929	5.362599298	17.08486182	14.7464335	8.803646084	8.745024485	14.18230283	15.48153557	2.217966672	2.200768492			
UHRF1_3	4.269321633	4.832161456	13.53282266	13.37666926	8.630199743	8.872503129	14.64199933	16.43898564	2.004392291	2.108665262			
UIMC1_1	4.074773336	4.747778308	15.58429221	14.51266344	8.535393907	8.372312203	14.18195167	15.77205617	1.946220625	1.913445999			
UIMC1_2	4.260221369	5.302206672	16.20218252	14.55576686	8.563211645	8.562467132	14.74850174	15.71749654	2.472223592	2.36262422			
UIMC1_3	4.549809075	5.030687277	16.83068028	14.24071064	8.770773419	8.609784033	14.12996474	15.39862577	2.30740756	2.21942998			
UNG_1	4.090520346	4.74062353	16.00670181	13.35159555	8.379944429	8.164560506	13.91609575	14.7674819	1.956673265	2.231663783			
UNG_2	4.767846657	5.106393204	15.53624994	14.87195971	8.585452928	8.732902226	14.45702226	14.8779697 1	2.100217663	2.046103885			
UNG_3	4.424144049	4.296777113	15.93932759	14.73000598	8.047427151	7.81759924	13.74783255	15.10064133	2.117467076	2.049891357			
UPF1_1	3.475705468	4.331250187	14.31613936	12.07940212	8.438054852	8.529701 64	13.7526887	15.02624204	2.103252962	2.060490176			
UPF1_2	3.885222319	4.068109196	14.86954956	13.26106629	8.271749455	8.696456927	14.31441896	15.80426116	2.235925647	2.199127772			
UPF1_3	4.339735178	4.847221606	16.2135773 8	13.69143945	7.941787942	8.686293824	14.69089139	15.72379274	2.519298832	1.974877718			
USP1_1	4.693991037	5.195280797	16.384734 71	14.58803355	8.354999362	9.18157045	14.76500472	15.3809994	2.306955607	2.266995341			
USP1_2	4.307942904	5.260865109	16.53639489	15.34722551	8.599785481	8.343437065	13.43630673	16.07630225	2.06006123	2.128693274			
USP1_3	4.652749775	5.970628816	16.65731561	14.60301876	8.439961065	8.410303368	14.48972035	15.84383518	2.41895524	2.441606097			
USP28_1	4.214850203	4.804164506	16.47946855	13.91328395	7.406611138	7.143467591	14.45125602 8	15.36805628	2.210964871	2.076401466			
USP28_2	4.460266092	4.690886195	16.39858955	14.31350129	8.55409449	8.504245591	13.77355232	15.11543586	2.236682444	2.231094665			
USP28_3	4.44301792	5.262934474	16.73302164	14.06604487	8.216704668	8.707744535	14.07941385	15.39127852	2.361116585	1.951046889			
USP7_1	4.26142269 2	4.879436241	15.94728625	14.6477841	8.323465404	8.413654352	14.57242973	16.22605844	2.116141056	1.722917158			
USP7_2	3.896435285	4.511454599	15.21869078	13.46523901	8.023909864	7.979053804	13.13408646	14.86528025	1.997964076	1.967538373			
USP7_3	3.841648821	4.375678933	15.61484036	12.65660488	8.373874241	7.779938872	13.75186195	15.20694286	1.836042962	1.938730398			
UVSSA_1	3.984510792	4.666991412	15.77495562	12.76647514	8.659626849	8.654860105	14.06604914	15.33326907	2.008752159	2.147489735			
UVSSA_2	4.237182055	4.668394524	16.88874641	14.15570969	7.82850162	8.530961454	14.87070724	15.93940074	2.449380605	2.392220661			
UVSSA_3	4.416197295	5.293334215	16.62932362	14.71378887	8.263359493	8.945873097	14.30916323	16.09411215	2.422882782	2.444655009			
VPS72_1	6.606572455	7.657510555	19.68847647	17.36425774	8.894093902	8.907741251	14.03488548	15.99188033	2.512526957	2.704715564			
VPS72_2	6.630272953	7.577250665	17.77938692	17.71710991	9.257328449	9.106383095	14.52985546	16.67443642	2.668336645	3.041916995			
VPS72_3	4.621149877	5.410468455	17.48014031	15.49742616	7.937659323	7.936462 39	13.72444022	15.08654252	2.350822746	2.263451554			
WAPL_1	5.575349969	6.264529 98	20.84276115	19.15501091	8.187436287	8.626349803	14.18872566	15.30972619	2.246682303	2.335889111			
WAPL_2	5.466500344	6.120036538	21.14176863	18.68371761	8.403874 43	9.197635045	14.00768037	15.453621	1.899036819	2.071084337			
WAPL_3	4.632684607	5.514050502	19.04219279	15.97458767	8.633719158	8.690338199	14.36047981	15.46306998	2.238090684	2.13491142			
WEE1_1	4.669770148	6.130048697	19.55610147	13.71807731	8.802810896	8.520585117	15.05260724	16.11740614	2.079963023	2.45209149			
WEE1_2	4.280328627	5.584210164	17.82641601	16.84260151	8.532214397	8.544391232	14.68655563	15.58891536	2.056872721	2.114776205			
WEE1_3	4.559405022	5.422100206	16.6221682	14.48472971	11.36632963	11.50336272	18.65326528	20.62477689	3.061998886	2.659458576			
WRN_1	4.061061258	4.769990921	16.57998531	14.62712383	7.893456208	7.941586874	13.93212771	15.31074032	2.106477951	1.968955854			
WRN_2	4.310423245	4.678365933	16.57891635	14.44187009	7.244751384	7.495393249	13.01245626	14.21623232	2.149867695	2.157484723			

【表４２－３３】

WRN_3	4.008119518	4.849091546	15.19665872	14.53705515	8.187849447	8.482375761	13.81019595	15.47042833	2.121125261	2.065720081
XAB2_1	4.950709566	5.265765447	14.74376621	16.06198455	8.273254051	8.432322911	13.96056828	14.31461618	2.050483421	2.206292702
XAB2_2	4.332905613	5.074370709	17.05595825	14.75482825	8.458539297	9.056210905	13.90852376	15.36689821	2.223604097	2.044985423
XAB2_3	3.656700366	4.026605263	15.09681323	14.62293453	7.734578051	8.433766853	13.40871711	14.94581003	2.208364777	2.247646362
XPA_1	3.988848154	4.746872154	15.87901027	14.13612565	8.652368544	9.168280588	14.40192157	16.10598316	2.416498505	2.10604559
XPA_2	3.837075135	4.579161614	16.59340999	14.92138316	7.401238098	7.993991989	14.30651341	14.99714657	1.977229516	2.383993569
XPA_3	3.640540779	4.216499519	15.48142376	14.46437769	7.07361207	7.195857245	13.69579225	15.03607945	2.038282462	2.113149314
XPC_1_1	3.968648083	4.674555179	16.73532205	15.06006721	8.415029177	8.405086647	14.37404843	15.93469992	2.221268822	2.182754881
XPC_1_2	4.404536862	4.53685697	16.8808067	14.8177596	6.915052992	7.663822251	14.31629852	15.29308961	2.053012174	2.464225757
XPC_1_3	3.438726396	3.767341466	15.49602073	13.77752048	7.659377964	8.346328565	14.08278916	15.50795785	2.332707473	2.213601148
XPC_2_1	4.489564982	5.069903975	15.66524126	14.612220116	8.792921823	8.314881271	13.67387592	14.91213561	2.107987109	2.131814483
XPC_2_2	4.467788264	4.661394174	15.16691742	13.796884288	8.522463635	8.970899709	14.30793314	15.54260911	2.284677261	2.129434354
XPC_2_3	4.313967696	4.841627415	15.29739216	14.56266462	8.462295333	8.553476145	14.34374672	15.26559941	2.27831503	2.434646524
XRCC1_1	4.678431488	5.385423639	15.56115183	14.15419829	8.716052755	8.748156989	14.00811641	14.72065012	2.533030236	2.525052369
XRCC1_2	4.179403954	4.565136894	17.18618202	15.17926913	7.776514348	7.886869228	13.54338182	14.16449656	2.276949053	2.263741375
XRCC1_3	4.200681396	5.077185125	16.02926531	13.98226742	8.340373431	8.781251346	13.90279757	15.53665607	2.070342152	2.096841531
XRCC2_1	4.599904881	5.057324462	16.0247093	15.02830627	9.066504663	9.183862712	14.22483961	15.37549046	2.030481105	2.556586363
XRCC2_2	4.410247307	4.653432466	16.12148961	14.60588951	8.302767721	9.044407396	14.22126338	15.16902932	2.326102326	2.356155614
XRCC2_3	3.962537736	4.36025167	15.7758297	13.54045455	7.899222456	7.944263302	13.27796452	15.48273269	2.236263936	2.312610686
XRCC3_1	3.103600977	4.186778985	15.5034873	12.72032258	7.325290213	7.949221702	13.08397653	14.81743742	2.413598798	2.149519869
XRCC3_2	4.116426678	4.744687404	15.86357082	14.46113117	8.069443172	7.857472607	13.70200388	15.56926747	2.336649543	2.204512874
XRCC3_3	4.550230047	5.427495292	18.00559383	15.43884609	7.491356355	8.217808029	13.26103416	14.98253354	2.116432074	2.248041546
XRCC4_1	4.073329922	4.68426548	15.35254498	14.043652	8.586608391	8.667494771	14.26872097	15.50847278	2.275932613	2.369141926
XRCC4_2	4.009268707	4.809976525	16.30498144	14.39224633	8.763604907	8.749574522	14.37001746	15.57267548	2.267172303	2.216388452
XRCC4_3	3.70411249	4.220334325	15.76041492	13.91270965	7.569875124	8.073093608	13.74282513	14.68672021	2.106046654	2.248777916
XRCC5_1	6.364185175	6.536101718	19.6366454	16.01093207	9.352770343	9.816670031	15.8696016	17.44440179	2.884571741	2.726331713
XRCC5_2	7.232127979	6.967601805	18.66689993	17.51432826	10.09671885	10.17817449	16.61605384	18.55665157	2.87134472	3.24985361
XRCC5_3	6.101458539	6.512934652	19.59715566	17.37271281	8.201372689	9.15906877	15.64846146	18.56304551	3.385245424	3.195654372
XRCC6_1	8.033485093	6.911079241	19.24056677	18.54607766	9.517893067	10.00138539	15.98251739	17.1603197	3.194073801	2.914654539
XRCC6_2	6.309585717	6.307076101	20.14975564	16.43649877	9.345621269	10.000756	16.07865963	17.73976472	2.742475453	2.726514736
XRCC6_3	5.348923216	6.504698847	18.82589304	16.54237093	8.74184637	8.520289322	14.12133397	16.39496047	2.112060302	1.964902345
YBX3_1	4.709826774	4.624013786	16.05518665	13.11728385	7.634533903	8.46862738	13.47912465	14.91391332	2.000286985	2.029973657
YBX3_2	4.019571904	5.037904617	17.36727489	14.84548488	8.462885305	9.110230498	14.50519415	15.98440222	2.316274309	2.13874853
YBX3_3	3.546673336	4.835422491	14.90461165	13.33581009	8.808602986	8.745187412	15.03480606	16.57150805	2.633753512	2.044271002
YEATS4_1	4.289698612	5.037020116	16.81323465	16.08368975	8.439050343	8.483634912	14.08778343	15.5803594	2.254977859	2.426391721
YEATS4_2	4.124685139	5.080432838	15.54305633	13.43583769	9.990309754	9.933246825	16.01668497	18.2764999	3.561408928	3.430294685
YEATS4_3	4.617037085	5.009898492	17.16474968	15.67490042	8.817022284	8.543778136	14.53460689	15.30477415	2.664793372	2.215208034
YY1_1	4.183431627	4.783626361	16.28945256	14.12600449	8.205784309	8.346902276	14.16681164	15.2400535	2.215623091	2.169631685
YY1_2	4.114784974	4.732459064	15.42421077	14.30619171	8.295106327	8.220213978	13.97798126	15.70671086	2.024221692	1.830786613
YY1_3	4.365790832	4.975112964	15.61171014	14.60008937	8.615217607	8.853766099	13.75443972	15.35271219	2.137758427	2.181551115
ZNHIT1_1	7.739955963	8.240746127	22.32771138	19.58335731	8.364017496	8.205261112	14.13796963	15.32474208	2.222361651	2.333995946
ZNHIT1_2	4.100248779	5.038880916	14.94229092	14.50138169	8.611518738	8.827226736	14.41632976	15.31183035	2.306915378	2.293400604
ZNHIT1_3	4.115900345	5.134455702	16.66192236	14.16784377	8.76125222	9.139842479	14.19815697	15.48898742	2.001795044	2.366240862
ZRANB3_1	4.926722883	5.249112768	16.33396698	14.60499952	8.491176338	8.840569082	15.01465457	15.85280169	2.062628212	2.214395774
ZRANB3_2	4.69264139	4.81888146	17.06053337	15.75284477	7.868512017	8.245496411	14.26693279	15.58913698	2.09516181	2.098235575
ZRANB3_3	4.056099595	5.004928757	15.74573164	14.39500297	8.254106745	8.384816731	14.56896072	15.47310602	2.265396383	2.237410072

【表４２－３４】

non-targeting_00026	4.420687166	5.346218636	16.41540604	14.92318009	8.802410521	9.844117019	14.2912597	16.26527611	2.371703128	2.331023639
non-targeting_00074	4.272501453	4.76621881	15.86855057	14.76887499	9.035243228	9.439198892	16.21021367	17.75214144	2.767509308	2.468336064
non-targeting_00097	4.162231009	4.766692782	15.91202324	13.96204092	7.883955265	8.710913304	13.34571006	15.17875529	1.955684832	2.021876922
non-targeting_00155	4.199866928	5.066980778	15.86788646	13.6184242	8.266810694	9.184550457	14.3721063	15.33752087	1.973975392	1.901339231
non-targeting_00240	4.800021574	5.130354551	16.19625806	13.8513303	8.784708894	9.108435081	14.68106423	15.77519464	2.271531124	2.167658602
non-targeting_00249	4.361231844	4.963697455	16.3254211	13.64200623	8.681320064	8.662361529	13.96399544	15.08332252	2.307995163	1.887199396
non-targeting_00364	4.289091059	5.102741214	15.79204024	14.62669028	8.392591446	8.675150113	14.11173504	15.32657292	2.266764162	1.961922605
non-targeting_00398	4.356339537	5.124290181	16.4862338	14.366426491	8.27294686	8.206181666	13.96809747	15.29069626	2.499063467	2.039577138
non-targeting_00513	4.422090116	4.931304133	15.8733169	14.30832115	8.512946678	8.943097024	14.37442245	15.21145624	2.244496329	2.010306358
non-targeting_00515	4.123402675	4.876832255	14.38260858	13.58040236	8.586489606	8.881510687	14.33665456	15.09657424	2.099787567	2.123326506
non-targeting_00566	4.342130564	4.861267934	15.8483279	14.77042317	8.405454402	8.590210206	14.3555526	16.12144047	2.122887877	2.180998161
non-targeting_00678	4.100810431	5.076941614	15.45289634	14.84240643	8.209735734	8.549433607	13.77729057	16.00856788	2.224618033	2.023870683
non-targeting_00740	3.943594397	4.335346841	16.45112351	14.12722861	7.409822796	7.607591643	14.15739909	15.4405948	2.32896633	2.166801332
non-targeting_00745	4.868512366	5.169698434	16.80147892	14.06627686	8.935845602	9.369510288	14.12224677	16.08360852	2.6747211173	2.274604117
non-targeting_00869	4.427639685	5.291541002	16.5061214	14.28580353	8.749465999	9.044585967	14.24871566	15.37068961	2.199851648	2.234249066
non-targeting_00889	4.102387836	4.452063303	14.9103218	14.37983762	7.553461399	8.287045189	13.39775998	15.5643721	2.125949737	2.012938891
non-targeting_00948	4.866929134	5.067701569	15.40941285	13.70769343	8.876267507	8.975742687	14.43248608	15.68381977	2.206038657	2.275340103
non-targeting_00984	4.327536153	5.321379263	16.09333824	15.13097551	8.696673473	8.366425616	14.86277873	16.01599247	2.542387528	2.700797906
non-targeting_01042	3.861654576	4.960544546	17.70483174	14.06446367	8.506793257	9.088112042	14.12457391	16.19780299	1.976872083	2.018942019
non-targeting_01091	4.53820458	4.804655347	15.92424767	14.58728845	8.404175539	8.432217435	14.39994325	15.77772187	2.201936782	1.928504233
non-targeting_01222	4.065262063	5.226919026	16.67117831	14.14954076	8.768673403	8.588626704	14.56771792	15.74190127	2.319497468	2.238258877
non-targeting_01332	4.319679006	5.058354174	15.92427617	14.05779891	8.616811575	9.142194127	14.40624625	16.04202944	2.306697265	2.098140285
non-targeting_01358	4.329632052	5.068418303	16.22157062	15.00033546	8.740565015	8.513658015	13.97941681	15.46157817	2.181364911	2.320294457
non-targeting_01439	4.472598138	4.72887768	17.34701259	15.15736786	8.721024085	7.912574353	14.66637011	15.91087116	2.455710788	1.741923808
non-targeting_01528	4.755981368	4.430849295	16.86158774	15.16830522	8.895802052	8.764589298	14.49625947	15.61084216	2.291424661	1.734507313
non-targeting_01566	3.977680351	4.372442019	15.6029014	12.97295438	8.263675763	8.704509511	14.47314277	15.02259294	2.288145563	2.009775646
non-targeting_01594	4.481632653	4.975164004	15.8540615	14.51881628	8.802982201	8.98989899	14.26903844	15.1122791	2.45748742	2.170026581
non-targeting_01631	4.342872924	4.828412681	16.59798535	14.41725672	7.949632102	8.568740033	13.67853148	15.34791677	2.149524644	1.783134851
non-targeting_01959	4.672870476	5.024553731	15.84104837	15.11534483	8.843718944	8.753560982	14.43051573	15.53622318	2.289190576	2.303507498
non-targeting_02031	4.850166216	5.119118523	14.36257073	14.63407852	8.869956	8.886696984	15.32385235	16.7994117	2.470662636	2.417596791
non-targeting_02085	3.850911697	4.667349777	15.63380802	15.03077353	7.719595707	7.825973216	13.24581515	14.62018991	2.315006201	2.386795074
non-targeting_02293	4.273774963	4.886246143	17.10125601	14.83931654	8.56569012	8.744220246	14.24047129	15.50741366	2.168921466	1.880779382
non-targeting_02305	4.05434715	5.23170179	15.36621474	14.2447958	8.566787635	9.045232507	14.01876551	15.13508085	2.31587812	2.188187149
non-targeting_02359	4.453352937	4.816224902	16.15193936	13.43731776	8.577282907	8.868996847	14.44587956	15.66657363	2.144152826	1.971154376
non-targeting_02607	4.218838014	4.812911111	16.02599792	14.02691052	8.473958816	8.734291534	14.18089769	15.36581631	2.230586525	2.188360791
non-targeting_02613	4.018404575	4.951790399	15.77872249	13.21785509	8.425917065	9.173716743	13.94027137	15.28548416	2.094374992	2.208658186
non-targeting_02642	3.766559755	5.206588115	16.0548906	13.38660834	8.957589918	8.800633173	13.76483441	15.2964127	2.399085025	2.248369383
non-targeting_02692	4.733031251	5.040133399	16.16090959	13.97005162	9.023732286	9.362556757	14.60153167	15.78546668	2.142206307	2.386301477
non-targeting_02821	4.831959417	5.979340086	15.98294647	14.44094867	9.05818502	8.926139334	14.51166793	17.24621514	2.315228801	1.836923077
non-targeting_02822	4.460696359	5.072149327	16.51452282	14.97979549	8.266658558	8.704306255	14.46246424	15.65885171	2.496060725	2.166053763
non-targeting_02937	4.660235112	5.185957174	16.13644986	14.77088315	9.382123477	9.61942831	14.89019011	16.37516021	2.357586803	1.872504799
non-targeting_02942	4.363367223	5.045568131	15.56660172	15.13275466	8.439047554	8.734673376	14.13491657	16.16753898	2.20772272	2.247120445
non-targeting_02964	4.1742723	4.669717073	16.12599566	14.22370468	8.631919693	8.761152235	14.33295128	16.12744272	2.437577445	2.389737486
non-targeting_03019	4.220099608	5.423060657	17.43682991	14.51212132	9.216793338	9.296026194	14.90163311	15.93112514	2.134637473	2.197728567
non-targeting_03026	3.958687786	4.988287585	16.07041102	14.11764706	7.54995612	8.260775566	14.26729386	14.91760726	2.237042797	2.306861917
non-targeting_03051	3.928475658	4.387217343	14.61905053	13.31653356	6.944156929	7.194990056	12.04455562	13.05464713	1.846698128	1.68227494

【表４２－３５】

non-targeting_03659	4.193624082	4.951513219	16.76817761	14.88626095	8.556591971	8.537666174	13.66742228	16.07448987	2.176648101	2.136252228
non-targeting_03075	3.974016935	4.454956067	14.6842971	14.17393099	8.438786431	8.764360678	13.78159058	15.05392758	2.158912089	2.03621444
non-targeting_03586	4.210291548	4.602637371	16.62691935	14.42531443	8.206620067	9.011643085	14.05079152	15.60285499	2.364094953	2.192443653
non-targeting_03178	4.353432636	5.219833431	16.71983961	14.47153803	8.31466943	8.110026619	14.47288636	15.40781185	1.954446205	2.086145405
non-targeting_03220	4.265033268	5.055760221	17.32421437	14.75256081	8.559094211	8.795339899	14.56627761	16.98502372	2.34476911	2.233257354
non-targeting_03260	4.491896995	5.258684196	16.10905803	14.79837659	8.862725206	9.047083234	14.50278787	15.60886964	2.543376607	1.976185424
non-targeting_03264	4.317996655	4.850632066	16.33452668	14.16189483	8.577063387	9.219537715	14.01557062	15.92664307	2.048376362	1.935388023
non-targeting_03292	4.230081189	4.674605837	14.87481184	14.04679429	8.618881974	8.447759055	13.97145874	14.12945818	2.405646788	2.256006585
non-targeting_03346	4.58448634	5.540030397	17.1699466	14.41555696	8.92026245	9.371973129	15.32820179	16.2813806	2.219124685	1.819896275
non-targeting_03451	3.602784356	4.503813206	16.56181034	13.80454073	8.022215791	8.136437541	14.56889961	15.84950817	2.020605184	2.114395238
non-targeting_03460	4.059662776	4.523196315	15.48908752	13.70017868	8.254629931	8.252840168	13.76246381	15.51612503	2.462683612	3.140527456
non-targeting_03512	3.660173514	4.355350737	15.78822317	14.02650803	7.043362786	7.136421732	13.16210942	14.90478541	2.138791496	2.132974762
non-targeting_03589	4.169476542	4.904587351	16.30274253	14.83661028	8.709357078	9.044735031	14.1262442	15.65246675	2.279918945	1.979319152
non-targeting_03612	4.426771024	5.296166318	16.48177496	13.91744367	8.974340789	8.650786675	14.30849609	15.24612339	2.211452256	2.20400767
all non_targeting	4.287461342	4.931927742	16.06786202	14.29308141	8.458498055	8.714047668	14.20807201	15.57740672	2.249155446	2.125341641

【表４３－１】

表７

図	細胞型	Fastq ファイル名	プライム編集チャネル	条件	配列決定されたアンプリコン	pegRNA 結合部位	意図された編集	相補鎖ニック位置	pegRNA スペーサ（5'–3'）	pegRNA足場（5'–3'）	pegRNA PBS（プロトスペーサセンス、5'–3'）	pegRNA RT鋳型（プラッセンス、5'–3'）	pegRNA3' 伸長（5'–3'）	pegRNA リンカー（5'–3'）	pegRNA3' 構造的モチーフ（5'–3'）	sgRNA スペーサ（5'–3'）	sgRNA足場（5'–3'）
40D,40D,40E,40G,41E,47B,47D,47E,47F	HeLa HEK293 cells with integrated pCP1000 library	Chen2021_K562_PE2_screen	SaPE 2	Repair-seq K562 PE2 screen	pPC1000 sgRNA and edit site	pPC1000 0 edit site	+6 G to C		GTCTGATAGGC AGCCTGCACTG G (SEQ ID NO: 5182)	GTTTTAGTACTCTGTAATAGAAATTACAAG AATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGT GTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5183)	AGCCTGCAC (SEQ ID NO: 5184)	TGGTGCGGTGAATT C (SEQ ID NO: 5185)	GAATTCACCGCAACCAAGT GCAGGCT (SEQ ID NO: 5186)	0	0	0	0
40D,40F,40G,41F,41G,41H,47C,47G,47H	HeLa HEK293 cells with integrated pCP1000 library	Chen2021_K562_PE2_screen	SaPE 2	Repair-seq K562 PE3+50 screen	pPC1000 sgRNA and edit site	pPC1000 0 edit site	+6 G to C	+50	GTCTGATAGGC AGCCTGCACTG G (SEQ ID NO: 5182)	GTTTTAGTACTCTGTAATAGAAATTACAAG AATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGT GTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5183)	AGCCTGCAC (SEQ ID NO: 5184)	TGGTGCGGTGAATT C (SEQ ID NO: 5185)	GAATTCACCGCAACCAAGT GCAGGCT (SEQ ID NO: 5186)	0	0	GGTTCAACA AAATATTGT CCAAG (SEQ ID NO: 5187)	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAA TTACAGAATCTACTAAAACAAGG CAAAATGCCGTTTTATCTCGTC AACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5193)
40D,40E,47E,47F	HeLa cells with integrated pCP1000 library	Chen2021_HeLa_PE2_screen	SaPE 2-P2 A-BS D	Repair-seq HeLa PE2 screen	pPC1000 sgRNA and edit site	pPC1000 0 edit site	+6 G to C		GTCTGATAGGC AGCCTGCACTG G (SEQ ID NO: 5182)	GTTTTAGTACTCTGTAATAGAAATTACAAG AATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGT GTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5183)	AGCCTGCAC (SEQ ID NO: 5184)	TGGTGCGGTGAATT C (SEQ ID NO: 5185)	GAATTCACCGCAACCAAGT GCAGGCT (SEQ ID NO: 5186)	0	0	0	0
40D,40F,41G,41H,47H,47I	HeLa cells with integrated pCP1000 library	Chen2021_HeLa_PE3_screen	SaPE 2-P2 A-BS D	Repair-seq HeLa PE3+50 screen	pPC1000 sgRNA and edit site	pPC1000 0 edit site	+6 G to C	+50	GTCTGATAGGC AGCCTGCACTG G (SEQ ID NO: 5182)	GTTTTAGTACTCTGTAATAGAAATTACAAG AATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGT GTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5183)	AGCCTGCAC (SEQ ID NO: 5184)	TGGTGCGGTGAATT C (SEQ ID NO: 5185)	GAATTCACCGCAACCAAGT GCAGGCT (SEQ ID NO: 5186)	0	0	GGTTCAACA AAATATTGT CCAAG (SEQ ID NO: 5187)	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAA TTACAGAATCTACTAAAACAAGG CAAAATGCCGTTTTATCTCGTC AACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5193)
40D,47A,47I	HeLa cells with integrated pCP1000 library	Chen2021_HeLa_PE3_screen	SaPE 2-P2 A-BS D	Repair-seq HeLa PE3+50 screen	pPC1000 sgRNA and edit site	pPC1000 0 edit site	+6 G to C	+50	GTCTGATAGGC AGCCTGCACTG G (SEQ ID NO: 5182)	GTTTTAGTACTCTGTAATAGAAATTACAAG AATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGT GTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5183)	AGCCTGCAC (SEQ ID NO: 5184)	TGGTGCGGTGAATT C (SEQ ID NO: 5185)	GAATTCACCGCAACCAAGT GCAGGCT (SEQ ID NO: 5186)	0	0	GAGAACGTTC CTAACAAAT CTCGC (SEQ ID NO: 5188)	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAA TTACAGAATCTACTAAAACAAGG CAAAATGCCGTTTTATCTCGTC AACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5183)
46A	HEK293 T with integrated HBB CDS	Chen2021_GG01	SaPE 2	PE2	Integrated HBB CDS	pPC1000 0 edit HBB CDS	+6 G to C		GTCTGATAGGC AGCCTGCACTG G (SEQ ID NO: 5182)	GTTTTAGTACTCTGTAATAGAAATTACAAG AATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGT GTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5183)	AGCCTGCAC (SEQ ID NO: 5184)	TGGTGCGGTGAATT (SEQ ID NO: 5189)	AATTCACCGCAACCAAGTG CAGGCT (SEQ ID NO: 5190)	0	0	0	0
46A	HEK293 T with integrated HBB CDS	Chen2021_GG02	SaPE 2	PE2	Integrated HBB CDS	pPC1000 0 edit HBB CDS	+6 G to C		GTCTGATAGGC AGCCTGCACTG G (SEQ ID NO: 5182)	GTTTTAGTACTCTGTAATAGAAATTACAAG AATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGT GTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5193)	CAGCCTGCAC (SEQ ID NO: 5191)	TGGTGCGGTGAATT (SEQ ID NO: 5189)	AATTCACCGCAACCAGTG CAGGCTG (SEQ ID NO: 5192)	0	0	0	0
46A	HEK293 T with integrated HBB CDS	Chen2021_GG03	SaPE 2	PE2	Integrated HBB CDS	pPC1000 0 edit HBB CDS	+6 G to C		GTCTGATAGGC AGCCTGCACTG G (SEQ ID NO: 5182)	GTTTTAGTACTCTGTAATAGAAATTACAAG AATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGT GTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5193)	GCAGCCTGCAC (SEQ ID NO: 5193)	TGGTGCGGTGAATT (SEQ ID NO: 5189)	AATTCACCGCAACCAGTG CAGGCTGC (SEQ ID NO: 5194)	0	0	0	0

【表４３－２】

46A	HEK293T with integrated HBB CDS	Chen2021_0004	SaPE2	PE2	Integrated HBB CDS	Integrated HBB CDS	+6 G to C		GTCTGATAGGCAGCCTGCACTGG (SEQ ID NO: 5182)	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAATTACAGAATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGTGTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5183)	GGCAGCCTGCAC (SEQ ID NO: 5195)	TGGTGCGGTGAATT (SEQ ID NO: 5189)	AATTCACCGCACCAGTGCAGGCTGCC (SEQ ID NO: 5196)	0	0	0	0
46A	HEK293T with integrated HBB CDS	Chen2021_0005	SaPE2	PE2	Integrated HBB CDS	Integrated HBB CDS	+6 G to C		GTCTGATAGGCAGCCTGCACTGG (SEQ ID NO: 5182)	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAATTACAGAATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGTGTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5183)	AGGCAGCCTGCAC (SEQ ID NO: 5197)	TGGTGCGGTGAATT (SEQ ID NO: 5189)	AATTCACCGCACCAGTGCAGGCTGCCT (SEQ ID NO: 5198)	0	0	0	0
46A	HEK293T with integrated HBB CDS	Chen2021_0006	SaPE2	PE2	Integrated HBB CDS	Integrated HBB CDS	+6 G to C		GTCTGATAGGCAGCCTGCACTGG (SEQ ID NO: 5182)	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAATTACAGAATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGTGTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5183)	TAGGCAGCCTGCAC (SEQ ID NO: 5199)	TGGTGCGGTGAATT (SEQ ID NO: 5189)	AATTCACCGCACCAGTGCAGGCTGCCTA (SEQ ID NO: 5200)	0	0	0	0
46A	HEK293T with integrated HBB CDS	Chen2021_0007	SaPE2	PE2	Integrated HBB CDS	Integrated HBB CDS	+6 G to C		GTCTGATAGGCAGCCTGCACTGG (SEQ ID NO: 5182)	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAATTACAGAATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGTGTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5183)	AGCCTGCAC (SEQ ID NO: 5184)	TGGTGCGGTGAATTCT (SEQ ID NO: 5201)	AGAATTCACCGCACCAGTGCAGGCT (SEQ ID NO: 5202)	0	0	0	0
46A	HEK293T with integrated HBB CDS	Chen2021_0008	SaPE2	PE2	Integrated HBB CDS	Integrated HBB CDS	+6 G to C		GTCTGATAGGCAGCCTGCACTGG (SEQ ID NO: 5182)	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAATTACAGAATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGTGTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5183)	CAGCCTGCAC (SEQ ID NO: 5191)	TGGTGCGGTGAATTCT (SEQ ID NO: 5201)	AGAATTCACCGCACCAGTGCAGGCTG (SEQ ID NO: 5203)	0	0	0	0
46A	HEK293T with integrated HBB CDS	Chen2021_0009	SaPE2	PE2	Integrated HBB CDS	Integrated HBB CDS	+6 G to C		GTCTGATAGGCAGCCTGCACTGG (SEQ ID NO: 5182)	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAATTACAGAATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGTGTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5183)	GCAGCCTGCAC (SEQ ID NO: 5193)	TGGTGCGGTGAATTCT (SEQ ID NO: 5201)	AGAATTCACCGCACCAGTGCAGGCTGC (SEQ ID NO: 5204)	0	0	0	0
46A	HEK293T with integrated HBB CDS	Chen2021_0010	SaPE2	PE2	Integrated HBB CDS	Integrated HBB CDS	+6 G to C		GTCTGATAGGCAGCCTGCACTGG (SEQ ID NO: 5182)	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAATTACAGAATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGTGTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5183)	GGCAGCCTGCAC (SEQ ID NO: 5195)	TGGTGCGGTGAATTCT (SEQ ID NO: 5201)	AGAATTCACCGCACCAGTGCAGGCTGCC (SEQ ID NO: 5205)	0	0	0	0
46A	HEK293T with integrated HBB CDS	Chen2021_0011	SaPE2	PE2	Integrated HBB CDS	Integrated HBB CDS	+6 G to C		GTCTGATAGGCAGCCTGCACTGG (SEQ ID NO: 5182)	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAATTACAGAATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGTGTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5183)	AGGCAGCCTGCAC (SEQ ID NO: 5197)	TGGTGCGGTGAATTCT (SEQ ID NO: 5201)	AGAATTCACCGCACCAGTGCAGGCTGCCT (SEQ ID NO: 5206)	0	0	0	0
46A	HEK293T with integrated HBB CDS	Chen2021_0012	SaPE2	PE2	Integrated HBB CDS	Integrated HBB CDS	+6 G to C		GTCTGATAGGCAGCCTGCACTGG (SEQ ID NO: 5182)	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAATTACAGAATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGTGTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5183)	TAGGCAGCCTGCAC (SEQ ID NO: 5199)	TGGTGCGGTGAATTCT (SEQ ID NO: 5201)	AGAATTCACCGCACCAGTGCAGGCTGCCTA (SEQ ID NO: 5207)	0	0	0	0

【表４３－３】

46A	HEK293T with integrated HBB CDS	Chen2021_0013	SaPE2	PE2	Integrated HBB CDS	Integrated HBB CDS	+6 G to C		GTCTGATAGGCAGCCTGCACTGG (SEQ ID NO: 5182)	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAATTACAGAATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGTGTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5183)	AGCCTGCAC (SEQ ID NO: 5184)	TGGTGCGGTGAATTCTTT (SEQ ID NO: 5208)	AAAGAATTCACCGCACCAGTGCAGGCT (SEQ ID NO: 5209)	0	0	0	0
46A	HEK293T with integrated HBB CDS	Chen2021_0014	SaPE2	PE2	Integrated HBB CDS	Integrated HBB CDS	+6 G to C		GTCTGATAGGCAGCCTGCACTGG (SEQ ID NO: 5182)	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAATTACAGAATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGTGTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5183)	CAGCCTGCAC (SEQ ID NO: 5191)	TGGTGCGGTGAATTCTTT (SEQ ID NO: 5208)	AAAGAATTCACCGCACCAGTGCAGGCTG (SEQ ID NO: 5210)	0	0	0	0
46A	HEK293T with integrated HBB CDS	Chen2021_0015	SaPE2	PE2	Integrated HBB CDS	Integrated HBB CDS	+6 G to C		GTCTGATAGGCAGCCTGCACTGG (SEQ ID NO: 5182)	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAATTACAGAATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGTGTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5183)	GCAGCCTGCAC (SEQ ID NO: 5193)	TGGTGCGGTGAATTCTTT (SEQ ID NO: 5208)	AAAGAATTCACCGCACCAGTGCAGGCTGC (SEQ ID NO: 5211)	0	0	0	0
46A	HEK293T with integrated HBB CDS	Chen2021_0016	SaPE2	PE2	Integrated HBB CDS	Integrated HBB CDS	+6 G to C		GTCTGATAGGCAGCCTGCACTGG (SEQ ID NO: 5182)	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAATTACAGAATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGTGTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5183)	GGCAGCCTGCAC (SEQ ID NO: 5195)	TGGTGCGGTGAATTCTTT (SEQ ID NO: 5208)	AAAGAATTCACCGCACCAGTGCAGGCTGCC (SEQ ID NO: 5212)	0	0	0	0
46A	HEK293T with integrated HBB CDS	Chen2021_0017	SaPE2	PE2	Integrated HBB CDS	Integrated HBB CDS	+6 G to C		GTCTGATAGGCAGCCTGCACTGG (SEQ ID NO: 5182)	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAATTACAGAATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGTGTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5183)	AGGCAGCCTGCAC (SEQ ID NO: 5197)	TGGTGCGGTGAATTCTTT (SEQ ID NO: 5208)	AAAGAATTCACCGCACCAGTGCAGGCTGCCT (SEQ ID NO: 5213)	0	0	0	0
46A	HEK293T with integrated HBB CDS	Chen2021_0018	SaPE2	PE2	Integrated HBB CDS	Integrated HBB CDS	+6 G to C		GTCTGATAGGCAGCCTGCACTGG (SEQ ID NO: 5182)	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAATTACAGAATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGTGTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5183)	TAGGCAGCCTGCAC (SEQ ID NO: 5199)	TGGTGCGGTGAATTCTTT (SEQ ID NO: 5208)	AAAGAATTCACCGCACCAGTGCAGGCTGCCTA (SEQ ID NO: 5214)	0	0	0	0
46A	HEK293T with integrated HBB CDS	Chen2021_0019	SaPE2	PE2	Integrated HBB CDS	Integrated HBB CDS	+6 G to C		GTCTGATAGGCAGCCTGCACTGG (SEQ ID NO: 5182)	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAATTACAGAATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGTGTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5183)	AGCCTGCAC (SEQ ID NO: 5184)	TGGTGCGGTGAATTCTTTGC (SEQ ID NO: 5215)	GCAAAGAATTCACCGCACCAGTGCAGGCT (SEQ ID NO: 5216)	0	0	0	0
46A	HEK293T with integrated HBB CDS	Chen2021_0020	SaPE2	PE2	Integrated HBB CDS	Integrated HBB CDS	+6 G to C		GTCTGATAGGCAGCCTGCACTGG (SEQ ID NO: 5182)	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAATTACAGAATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGTGTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5183)	CAGCCTGCAC (SEQ ID NO: 5191)	TGGTGCGGTGAATTCTTTGC (SEQ ID NO: 5215)	GCAAAGAATTCACCGCACCAGTGCAGGCTG (SEQ ID NO: 5217)	0	0	0	0
46A	HEK293T with integrated HBB CDS	Chen2021_0021	SaPE2	PE2	Integrated HBB CDS	Integrated HBB CDS	+6 G to C		GTCTGATAGGCAGCCTGCACTGG (SEQ ID NO: 5182)	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAATTACAGAATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGTGTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5183)	GCAGCCTGCAC (SEQ ID NO: 5193)	TGGTGCGGTGAATTCTTTGC (SEQ ID NO: 5215)	GCAAAGAATTCACCGCACCAGTGCAGGCTGC (SEQ ID NO: 5218)	0	0	0	0

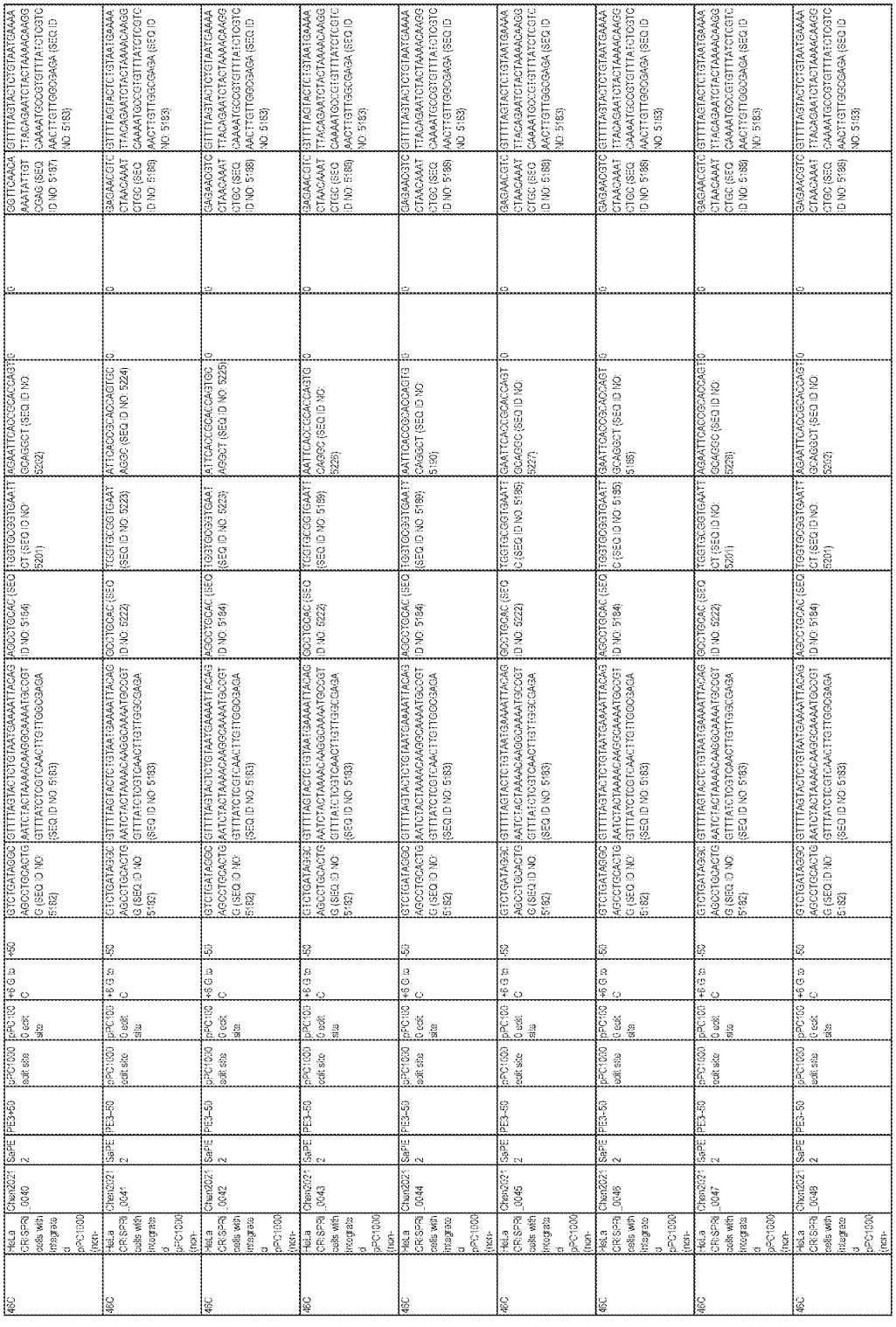
【表４３－４】

46A	HEK293 T with integrate d HBB CDS	Chen2021 _0022	SaPE 2	PE2	Integrated HBB CDS	Integrate d HBB CDS	+6 G to C		GTCTGATAGGC AGCCTGCACTG G (SEQ ID NO: 5182)	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAATTACAG AATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGT GTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5183)	GGCAGCCTGCAC (SEQ ID NO: 5195)	TGGTGCGGTGAATT CTTTGC (SEQ ID NO: 5215)	GCAAAGAATTCACCGCA CCAGTGCAGGCTGCC (SEQ ID NO: 5219)	0	0	0	0
46A	HEK293 T with integrate d HBB CDS	Chen2021 _0023	SaPE 2	PE2	Integrated HBB CDS	Integrate d HBB CDS	+6 G to C		GTCTGATAGGC AGCCTGCACTG G (SEQ ID NO: 5182)	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAATTACAG AATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGT GTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5183)	AGGCAGCCTGCAC (SEQ ID NO: 5197)	TGGTGCGGTGAATT CTTTGC (SEQ ID NO: 5215)	GCAAAGAATTCACCGCA CCAGTGCAGGCTGCCT (SEQ ID NO: 5220)	0	0	0	0
46A	HEK293 T with integrate d HBB CDS	Chen2021 _0024	SaPE 2	PE2	Integrated HBB CDS	Integrate d HBB CDS	+6 G to C		GTCTGATAGGC AGCCTGCACTG G (SEQ ID NO: 5182)	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAATTACAG AATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGT GTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5183)	TAGGCAGCCTGCA C (SEQ ID NO: 5199)	TGGTGCGGTGAATT CTTTGC (SEQ ID NO: 5215)	GCAAAGAATTCACCGCA CCAGTGCAGGCTGCCTA (SEQ ID NO: 5221)	0	0	0	0
46C	HeLa CRISPRi cells with integrate d pPC1000 (non-	Chen2021 _0025	SaPE 2	PE2	pPC1000 edit site	pPC100 0 edit site	+6 G to C		GTCTGATAGGC AGCCTGCACTG G (SEQ ID NO: 5182)	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAATTACAG AATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGT GTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5183)	GCCTGCAC (SEQ ID NO: 5222)	TGGTGCGGTGAAT (SEQ ID NO: 5223)	ATTCACCGCACCAGTGC AGGC (SEQ ID NO: 5224)	0	0	0	0
46C	HeLa CRISPRi cells with integrate d pPC1000 (non-	Chen2021 _0026	SaPE 2	PE2	pPC1000 edit site	pPC100 0 edit site	+6 G to C		GTCTGATAGGC AGCCTGCACTG G (SEQ ID NO: 5182)	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAATTACAG AATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGT GTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5183)	AGCCTGCAC (SEQ ID NO: 5184)	TGGTGCGGTGAAT (SEQ ID NO: 5223)	ATTCACCGCACCAGTGC AGGCT (SEQ ID NO: 5225)	0	0	0	0
46C	HeLa CRISPRi cells with integrate d pPC1000 (non-	Chen2021 _0027	SaPE 2	PE2	pPC1000 edit site	pPC100 0 edit site	+6 G to C		GTCTGATAGGC AGCCTGCACTG G (SEQ ID NO: 5182)	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAATTACAG AATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGT GTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5183)	GCCTGCAC (SEQ ID NO: 5222)	TGGTGCGGTGAATT (SEQ ID NO: 5189)	AATTCACCGCACCAGTG CAGGC (SEQ ID NO: 5226)	0	0	0	0
46C	HeLa CRISPRi cells with integrate d pPC1000 (non-	Chen2021 _0028	SaPE 2	PE2	pPC1000 edit site	pPC100 0 edit site	+6 G to C		GTCTGATAGGC AGCCTGCACTG G (SEQ ID NO: 5182)	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAATTACAG AATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGT GTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5183)	AGCCTGCAC (SEQ ID NO: 5184)	TGGTGCGGTGAATT (SEQ ID NO. 5189)	AATTCACCGCACCAGTG CAGGCT (SEQ ID NO: 5190)	0	0	0	0
46C	HeLa CRISPRi cells with integrate d pPC1000 (non-	Chen2021 _0029	SaPE 2	PE2	pPC1000 edit site	pPC100 0 edit site	+6 G to C		GTCTGATAGGC AGCCTGCACTG G (SEQ ID NO: 5182)	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAATTACAG AATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGT GTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5183)	GCCTGCAC (SEQ ID NO: 5222)	TGGTGCGGTGAATT C (SEQ ID NO. 5185)	GAATTCACCGCACCAGT GCAGGC (SEQ ID NO: 5227)	0	0	0	0
46C	HeLa CRISPRi cells with integrate d pPC1000 (non-	Chen2021 _0030	SaPE 2	PE2	pPC1000 edit site	pPC100 0 edit site	+6 G to C		GTCTGATAGGC AGCCTGCACTG G (SEQ ID NO: 5182)	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAATTACAG AATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGT GTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5183)	AGCCTGCAC (SEQ ID NO: 5184)	TGGTGCGGTGAATT C (SEQ ID NO: 5185)	GAATTCACCGCACCAGT GCAGGCT (SEQ ID NO: 5186)	0	0	0	0

【表４３－５】

46C	HeLa CRISPRi cells with integrated pPC1000 (non-	Chen2021_0031	SaPE2	PE2	pPC1000 edit site	pPC1000 edit site	+6 G to C		GTCTGATAGGCAGCCTGCACTGG (SEQ ID NO: 5182)	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAATTACAGAATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGTGTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5183)	GCCTGCAC (SEQ ID NO: 5222)	TGGTGCGGTGAATTCT (SEQ ID NO: 5201)	AGAATTCACCGCACCAGTGCAGGC (SEQ ID NO: 5228)	0	0	0	0	
46C	HeLa CRISPRi cells with integrated pPC1000 (non-	Chen2021_0032	SaPE2	PE2	pPC1000 edit site	pPC1000 edit site	+6 G to C		GTCTGATAGGCAGCCTGCACTGG (SEQ ID NO: 5182)	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAATTACAGAATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGTGTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5183)	AGCCTGCAC (SEQ ID NO: 5184)	TGGTGCGGTGAATTCT (SEQ ID NO: 5201)	AGAATTCACCGCACCAGTGCAGGCT (SEQ ID NO: 5202)	0	0	0	0	
46C	HeLa CRISPRi cells with integrated pPC1000 (non-	Chen2021_0033	SaPE2	PE3+50	pPC1000 edit site	pPC1000 edit site	+6 G to C	+50	GTCTGATAGGCAGCCTGCACTGG (SEQ ID NO: 5182)	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAATTACAGAATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGTGTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5183)	GCCTGCAC (SEQ ID NO: 5222)	TGGTGCGGTGAAT (SEQ ID NO: 5223)	ATTCACCGCACCAGTGCAGGC (SEQ ID NO: 5224)	0	0		GGTTCAACAAAATATTGTCGAG (SEQ ID NO: 5187)	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAATTACAGAATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGTGTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5183)
46C	HeLa CRISPRi cells with integrated pPC1000 (non-	Chen2021_0034	SaPE2	PE3+50	pPC1000 edit site	pPC1000 edit site	+6 G to C	+50	GTCTGATAGGCAGCCTGCACTGG (SEQ ID NO: 5182)	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAATTACAGAATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGTGTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5183)	AGCCTGCAC (SEQ ID NO: 5184)	TGGTGCGGTGAAT (SEQ ID NO: 5223)	ATTCACCGCACCAGTGCAGGCT (SEQ ID NO: 5225)	0	0		GGTTCAACAAAATATTGTCGAG (SEQ ID NO: 5187)	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAATTACAGAATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGTGTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5183)
46C	HeLa CRISPRi cells with integrated pPC1000 (non-	Chen2021_0035	SaPE2	PE3+50	pPC1000 edit site	pPC1000 edit site	+6 G to C	+50	GTCTGATAGGCAGCCTGCACTGG (SEQ ID NO: 5182)	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAATTACAGAATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGTGTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5183)	GCCTGCAC (SEQ ID NO: 5222)	TGGTGCGGTGAATT (SEQ ID NO: 5189)	AATTCACCGCACCAGTGCAGGC (SEQ ID NO: 5226)	0	0		GGTTCAACAAAATATTGTCGAG (SEQ ID NO: 5187)	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAATTACAGAATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGTGTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5183)
46C	HeLa CRISPRi cells with integrated pPC1000 (non-	Chen2021_0036	SaPE2	PE3+50	pPC1000 edit site	pPC1000 edit site	+6 G to C	+50	GTCTGATAGGCAGCCTGCACTGG (SEQ ID NO: 5182)	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAATTACAGAATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGTGTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5183)	AGCCTGCAC (SEQ ID NO: 5184)	TGGTGCGGTGAATT (SEQ ID NO: 5189)	AATTCACCGCACCAGTGCAGGCT (SEQ ID NO: 5190)	0	0		GGTTCAACAAAATATTGTCGAG (SEQ ID NO: 5187)	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAATTACAGAATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGTGTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5183)
46C	HeLa CRISPRi cells with integrated pPC1000 (non-	Chen2021_0037	SaPE2	PE3+50	pPC1000 edit site	pPC1000 edit site	+6 G to C	+50	GTCTGATAGGCAGCCTGCACTGG (SEQ ID NO: 5182)	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAATTACAGAATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGTGTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5183)	GCCTGCAC (SEQ ID NO: 5222)	TGGTGCGGTGAATTC (SEQ ID NO: 5185)	GAATTCACCGCACCAGTGCAGGC (SEQ ID NO: 5227)	0	0		GGTTCAACAAAATATTGTCGAG (SEQ ID NO: 5187)	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAATTACAGAATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGTGTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5183)
46C	HeLa CRISPRi cells with integrated pPC1000 (non-	Chen2021_0038	SaPE2	PE3+50	pPC1000 edit site	pPC1000 edit site	+6 G to C	+50	GTCTGATAGGCAGCCTGCACTGG (SEQ ID NO: 5182)	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAATTACAGAATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGTGTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5183)	AGCCTGCAC (SEQ ID NO: 5184)	TGGTGCGGTGAATTC (SEQ ID NO. 5185)	GAATTCACCGCACCAGTGCAGGCT (SEQ ID NO: 5186)	0	0		GGTTCAACAAAATATTGTCGAG (SEQ ID NO: 5187)	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAATTACAGAATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGTGTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5183)
46C	HeLa CRISPRi cells with integrated pPC1000 (non-	Chen2021_0039	SaPE2	PE3+50	pPC1000 edit site	pPC1000 edit site	+6 G to C	+50	GTCTGATAGGCAGCCTGCACTGG (SEQ ID NO: 5182)	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAATTACAGAATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGTGTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5183)	GCCTGCAC (SEQ ID NO: 5222)	TGGTGCGGTGAATTCT (SEQ ID NO: 5201)	AGAATTCACCGCACCAGTGCAGGC (SEQ ID NO: 5228)	0	0		GGTTCAACAAAATATTGTCGAG (SEQ ID NO: 5187)	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAATTACAGAATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGTGTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5183)

【表４３－６】



【表４３－７】

46D	HeLa CRISPRi cells with integrated pPC1000 (non-	Chen2021_0049	SaPE2-P2A-BSD	PE2	pPC1000 edit site	pPC1000 edit site	+6 G to C		GTCTGATAGGCAGCCTGCACTGG (SEQ ID NO: 5182)	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAATTACAGAATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGTGTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5183)	AGCCTGCAC (SEQ ID NO: 5184)	TGGTGCGGTGAATTCT (SEQ ID NO: 5201)	AGAATTCACCGCACCAGTGCAGGCT (SEQ ID NO: 5202)	0	0	0	0
46D	HeLa CRISPRi cells with integrated pPC1000 (non-	Chen2021_0050	SaPE2-P2A-BSD	PE2, +blasticidin	pPC1000 edit site	pPC1000 edit site	+6 G to C		GTCTGATAGGCAGCCTGCACTGG (SEQ ID NO: 5182)	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAATTACAGAATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGTGTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5183)	AGCCTGCAC (SEQ ID NO: 5184)	TGGTGCGGTGAATTCT (SEQ ID NO: 5201)	AGAATTCACCGCACCAGTGCAGGCT (SEQ ID NO: 5202)	0	0	0	0
46D	HeLa CRISPRi cells with integrated pPC1000 (non-	Chen2021_0051	SaPE2-P2A-BSD	PE3+50	pPC1000 edit site	pPC1000 edit site	+6 G to C	+50	GTCTGATAGGCAGCCTGCACTGG (SEQ ID NO: 5182)	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAATTACAGAATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGTGTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5183)	AGCCTGCAC (SEQ ID NO: 5184)	TGGTGCGGTGAATTCT (SEQ ID NO: 5201)	AGAATTCACCGCACCAGTGCAGGCT (SEQ ID NO: 5202)	0	0	GGTTCAACAAAATATTGTCGAG (SEQ ID NO: 5187)	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAATTACAGAATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGTGTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5183)
46D	HeLa CRISPRi cells with integrated pPC1000 (non-	Chen2021_0052	SaPE2-P2A-BSD	PE3+50, +blasticidin	pPC1000 edit site	pPC1000 edit site	+6 G to C	+50	GTCTGATAGGCAGCCTGCACTGG (SEQ ID NO: 5182)	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAATTACAGAATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGTGTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5183)	AGCCTGCAC (SEQ ID NO: 5184)	TGGTGCGGTGAATTCT (SEQ ID NO: 5201)	AGAATTCACCGCACCAGTGCAGGCT (SEQ ID NO: 5202)	0	0	GGTTCAACAAAATATTGTCGAG (SEQ ID NO: 5187)	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAATTACAGAATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGTGTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5183)
46D	HeLa CRISPRi cells with integrated pPC1000 (non-	Chen2021_0053	SaPE2-P2A-BSD	PE3-50	pPC1000 edit site	pPC1000 edit site	+6 G to C	-50	GTCTGATAGGCAGCCTGCACTGG (SEQ ID NO: 5182)	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAATTACAGAATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGTGTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5183)	AGCCTGCAC (SEQ ID NO: 5184)	TGGTGCGGTGAATTCT (SEQ ID NO: 5201)	AGAATTCACCGCACCAGTGCAGGCT (SEQ ID NO: 5202)	0	0	GAGAACGTCCTAACAAATCTGC (SEQ ID NO: 5188)	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAATTACAGAATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGTGTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5183)
46D	HeLa CRISPRi cells with integrated pPC1000 (non-	Chen2021_0054	SaPE2-P2A-BSD	PE3-50, +blasticidin	pPC1000 edit site	pPC1000 edit site	+6 G to C	-50	GTCTGATAGGCAGCCTGCACTGG (SEQ ID NO: 5182)	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAATTACAGAATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGTGTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5183)	AGCCTGCAC (SEQ ID NO: 5184)	TGGTGCGGTGAATTCT (SEQ ID NO: 5201)	AGAATTCACCGCACCAGTGCAGGCT (SEQ ID NO: 5202)	0	0	GAGAACGTCCTAACAAATCTGC (SEQ ID NO: 5188)	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAATTACAGAATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGTGTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5183)
54B	HeLa CRISPRi cells with integrated pPC1000 (non-	Chen2021_0055	SaPE2-P2A-BSD	PE2, screen pegRNA	pPC1000 edit site	pPC1000 edit site	+6 G to C		GTCTGATAGGCAGCCTGCACTGG (SEQ ID NO: 5182)	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAATTACAGAATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGTGTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5183)	AGCCTGCAC (SEQ ID NO: 5184)	TGGTGCGGTGAATTC (SEQ ID NO: 5185)	GAATTCACCGCACCAGTGCAGGCT (SEQ ID NO: 5186)	0	0	0	0
54B	HeLa CRISPRi cells with integrated pPC1000 (MSH2	Chen2021_0056	SaPE2-P2A-BSD	PE2, screen pegRNA	pPC1000 edit site	pPC1000 edit site	+6 G to C		GTCTGATAGGCAGCCTGCACTGG (SEQ ID NO: 5182)	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAATTACAGAATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGTGTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5183)	AGCCTGCAC (SEQ ID NO: 5184)	TGGTGCGGTGAATTC (SEQ ID NO. 5185)	GAATTCACCGCACCAGTGCAGGCT (SEQ ID NO: 5186)	0	0	0	0
54B	HeLa CRISPRi cells with integrated pPC1000 (non-	Chen2021_0057	SaPE2-P2A-BSD	PE2, pegRNA with recoded scaffold	pPC1000 edit site	pPC1000 edit site	+6 G to C		GTCTGATAGGCAGCCTGCACTGG (SEQ ID NO: 5182)	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAATTACAGAATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGTGTTTATCTCGGCATCTTGATGTCGAGA (SEQ ID NO: 5229)	AGCCTGCAC (SEQ ID NO: 5184)	TGGTGCGGTGAATTC (SEQ ID NO: 5185)	GAATTCACCGCACCAGTGCAGGCT (SEQ ID NO: 5186)	0	0	0	0

【表４３－８】

54B	HeLa CRISPR/Cas9 cells with integrated pPC1030 (MS42	Chen2021_0058	SaPE 2–P2 A–BS D	PE2, SaPE2-pegRNA with nicotinamide scaffold	pPC1030 (edit site	pPC1030 (edit site	+6 G to C		GTCTGATAGGC GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAATACAG AGCCTGCACTAAAGCAAGGCAAAATGCCGT GTTTATCTGCTGGCAATGTTGATGTCGAGA (SEQ ID NO: 5229)	AGCCTGCAC (SEQ ID NO: 5184)	TTGTTGCGTTGCAATT GAATTCACCGCAACCAGT (SEQ ID NO: 5185)	GAATTCACCGCAACCAGT GCAAGGCT (SEQ ID NO: 5186)	0	0	0	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAA TTACAGAATCTACTAAAACAAGG CGAAAATGCCGTGTTTATCTGTC AACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5187)
54B	HeLa CRISPR/Cas9 cells with integrated pPC1030 (non-	Chen2021_0059	SaPE 2–P2 A–BS D	PE3+50, pegRNA with nicotinamide scaffold	pPC1030 (edit site	pPC1030 (edit site	+6 G to C		GTCTGATAGGC GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAATACAG AGCCTGCACTAAAGCAAGGCAAAATGCCGT GTTTATCTGCTGGCAATGTTGATGTCGAGA (SEQ ID NO: 5183)	AGCCTGCAC (SEQ ID NO: 5184)	TTGTTGCGTTGCAATT GAATTCACCGCAACCAGT (SEQ ID NO: 5185)	GAATTCACCGCAACCAGT GCAAGGCT (SEQ ID NO: 5186)	0	0	0	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAA TTACAGAATCTACTAAAACAAGG CGAAAATGCCGTGTTTATCTGTC AACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5187)
54B	HeLa CRISPR/Cas9 cells with integrated pPC1030 (MS42	Chen2021_0060	SaPE 2–P2 A–BS D	PE3+50, pegRNA with nicotinamide scaffold	pPC1030 (edit site	pPC1030 (edit site	+6 G to C	+50	GTCTGATAGGC GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAATACAG AGCCTGCACTAAAGCAAGGCAAAATGCCGT GTTTATCTGCTGGCAATGTTGATGTCGAGA (SEQ ID NO: 5182)	AGCCTGCAC (SEQ ID NO: 5184)	TTGTTGCGTTGCAATT GAATTCACCGCAACCAGT (SEQ ID NO: 5185)	GAATTCACCGCAACCAGT GCAAGGCT (SEQ ID NO: 5186)	0	0	0	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAA TTACAGAATCTACTAAAACAAGG CGAAAATGCCGTGTTTATCTGTC AACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5187)
54B	HeLa CRISPR/Cas9 cells with integrated pPC1030 (non-	Chen2021_0061	SaPE 2–P2 A–BS D	PE3+50, pegRNA with nicotinamide scaffold	pPC1030 (edit site	pPC1030 (edit site	+6 G to C	+50	GTCTGATAGGC GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAATACAG AGCCTGCACTAAAGCAAGGCAAAATGCCGT GTTTATCTGCTGGCAATGTTGATGTCGAGA (SEQ ID NO: 5183)	AGCCTGCAC (SEQ ID NO: 5184)	TTGTTGCGTTGCAATT GAATTCACCGCAACCAGT (SEQ ID NO: 5185)	GAATTCACCGCAACCAGT GCAAGGCT (SEQ ID NO: 5186)	0	0	0	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAA TTACAGAATCTACTAAAACAAGG CGAAAATGCCGTGTTTATCTGTC AACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5187)
54B	HeLa CRISPR/Cas9 cells with integrated pPC1030 (MS42	Chen2021_0062	SaPE 2–P2 A–BS D	PE3+50, pegRNA with nicotinamide scaffold	pPC1030 (edit site	pPC1030 (edit site	+6 G to C	+50	GTCTGATAGGC GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAATACAG AGCCTGCACTAAAGCAAGGCAAAATGCCGT GTTTATCTGCTGGCAATGTTGATGTCGAGA (SEQ ID NO: 5182)	AGCCTGCAC (SEQ ID NO: 5184)	TTGTTGCGTTGCAATT GAATTCACCGCAACCAGT (SEQ ID NO: 5185)	GAATTCACCGCAACCAGT GCAAGGCT (SEQ ID NO: 5186)	0	0	0	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAA TTACAGAATCTACTAAAACAAGG CGAAAATGCCGTGTTTATCTGTC AACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5187)
42C	HEK293T	Chen2021_0063	PE2	NT siRNA	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTG AGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAA TAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAA GTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCAGGTGCTCA GTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAA TTACAGAATCTACTAAAACAAGG CGAAAATGCCGTGTTTATCTGTC AACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5237)
42C	HEK293T	Chen2021_0064	PE2	MS#2 sRNA	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTG AGCACGTGA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAA TAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAA GTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCAGGTGCTCA GTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAA TTACAGAATCTACTAAAACAAGG CGAAAATGCCGTGTTTATCTGTC AACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5237)
42C	HEK293T	Chen2021_0065	PE2	MS#5 sRNA	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTG AGCACGTGA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAA TAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAA GTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCAGGTGCTCA GTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAA TTACAGAATCTACTAAAACAAGG CGAAAATGCCGTGTTTATCTGTC AACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5237)
42C	HEK293T	Chen2021_0066	PE2	ML41 sRNA	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTG AGCACGTGA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAA TAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAA GTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCAGGTGCTCA GTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAA TTACAGAATCTACTAAAACAAGG CGAAAATGCCGTGTTTATCTGTC AACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5237)
42C	HEK293T	Chen2021_0067	PE2	PMS2 sRNA	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTG AGCACGTGA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAA TAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAA GTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCAGGTGCTCA GTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAA TTACAGAATCTACTAAAACAAGG CGAAAATGCCGTGTTTATCTGTC AACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5237)
42C	HEK293T	Chen2021_0068	PE2	NT siRNA	HEK3	HEK3	+5 G to T	+50	GGCCCAGACTG AGCACGTGA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAA TAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAA GTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCAGGTGCTCA GTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAG TTAAAATAAGGCTAGTCCGTTAT CAACTTGAAAAAGTGGCACCGA GTCCGTGC (SEQ ID NO: 5239)
42C	HEK293T	Chen2021_0069	PE2	MS#2 sRNA	HEK3	HEK3	+5 G to T	+90	GGCCCAGACTG AGCACGTGA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAA TAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAA GTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCAGGTGCTCA GTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	GTCAACCAG TATCCCGGT GC (SEQ ID NO: 5235)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAG TTAAAATAAGGCTAGTCCGTTAT CAACTTGAAAAAGTGGCACCGA GTCCGTGC (SEQ ID NO: 5239)

【表４３－９】

42C	HEK293T	Chen2021_0070	PE2	MSH6 siRNA	HEK3	HEK3	+5 G to T	+90	GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	GTCAACCAGTATCCCGGTGC (SEQ ID NO: 5235)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
42C	HEK293T	Chen2021_0071	PE2	MLH1 siRNA	HEK3	HEK3	+5 G to T	+90	GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	GTCAACCAGTATCCCGGTGC (SEQ ID NO: 5235)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
42C	HEK293T	Chen2021_0072	PE2	PMS2 siRNA	HEK3	HEK3	+5 G to T	+90	GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	GTCAACCAGTATCCCGGTGC (SEQ ID NO: 5235)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
42C	HEK293T	Chen2021_0073	PE2	NT siRNA	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0
42C	HEK293T	Chen2021_0074	PE2	MSH2 siRNA	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0
42C	HEK293T	Chen2021_0075	PE2	MSH6 siRNA	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0
42C	HEK293T	Chen2021_0076	PE2	MLH1 siRNA	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0
42C	HEK293T	Chen2021_0077	PE2	PMS2 siRNA	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0
42C	HEK293T	Chen2021_0078	PE2	NT siRNA	EMX1	EMX1	+5 G to T	-57	GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	GCCGTTTGTACTTTGTCCTC (SEQ ID NO: 5241)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
42C	HEK293T	Chen2021_0079	PE2	MSH2 siRNA	EMX1	EMX1	+5 G to T	-57	GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	GCCGTTTGTACTTTGTCCTC (SEQ ID NO: 5241)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
42C	HEK293T	Chen2021_0080	PE2	MSH6 siRNA	EMX1	EMX1	+5 G to T	-57	GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	GCCGTTTGTACTTTGTCCTC (SEQ ID NO: 5241)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
42C	HEK293T	Chen2021_0081	PE2	MLH1 siRNA	EMX1	EMX1	+5 G to T	-57	GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	GCCGTTTGTACTTTGTCCTC (SEQ ID NO: 5241)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
42C	HEK293T	Chen2021_0082	PE2	PMS2 siRNA	EMX1	EMX1	+5 G to T	-57	GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	GCCGTTTGTACTTTGTCCTC (SEQ ID NO: 5241)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
42C	HEK293T	Chen2021_0083	PE2	NT siRNA	RUNX1	RUNX1	+3 A to C		GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	0	0
42C	HEK293T	Chen2021_0084	PE2	MSH2 siRNA	RUNX1	RUNX1	+3 A to C		GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	0	0

【表４３－１０】

42C	HEK293T	Chen2021_0085	PE2	MSH6 siRNA	RUNX1	RUNX1	+3 A to C		GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	0	0
42C	HEK293T	Chen2021_0086	PE2	MLH1 siRNA	RUNX1	RUNX1	+3 A to C		GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	0	0
42C	HEK293T	Chen2021_0087	PE2	PMS2 siRNA	RUNX1	RUNX1	+3 A to C		GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	0	0
42C	HEK293T	Chen2021_0088	PE2	NT siRNA	RUNX1	RUNX1	+3 A to C	+38	GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	GATGAAGCACTGTGGGTACGA (SEQ ID NO: 5246)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
42C	HEK293T	Chen2021_0089	PE2	MSH2 siRNA	RUNX1	RUNX1	+3 A to C	+38	GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	GATGAAGCACTGTGGGTACGA (SEQ ID NO: 5246)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
42C	HEK293T	Chen2021_0090	PE2	MSH6 siRNA	RUNX1	RUNX1	+3 A to C	+38	GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	GATGAAGCACTGTGGGTACGA (SEQ ID NO: 5246)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
42C	HEK293T	Chen2021_0091	PE2	MLH1 siRNA	RUNX1	RUNX1	+3 A to C	+38	GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	GATGAAGCACTGTGGGTACGA (SEQ ID NO: 5246)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
42C	HEK293T	Chen2021_0092	PE2	PMS2 siRNA	RUNX1	RUNX1	+3 A to C	+38	GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	GATGAAGCACTGTGGGTACGA (SEQ ID NO: 5246)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
42D	HAP1 wild-type	Chen2021_0093	PE2-P2A-BSD	PE2	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
42D	HAP1 ΔMSH2	Chen2021_0094	PE2-P2A-BSD	PE2	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
42D	HAP1 ΔMLH1	Chen2021_0095	PE2-P2A-BSD	PE2	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
42D	HAP1 wild-type	Chen2021_0096	PE2-P2A-BSD	PE3	HEK3	HEK3	+5 G to T	+90	GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	GTCAACCAGTATCCCGGTGC (SEQ ID NO: 5235)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
42D	HAP1 ΔMSH2	Chen2021_0097	PE2-P2A-BSD	PE3	HEK3	HEK3	+5 G to T	+90	GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	GTCAACCAGTATCCCGGTGC (SEQ ID NO: 5235)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
42D	HAP1 ΔMLH1	Chen2021_0098	PE2-P2A-BSD	PE3	HEK3	HEK3	+5 G to T	+90	GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	GTCAACCAGTATCCCGGTGC (SEQ ID NO: 5235)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
42D	HAP1 wild-type	Chen2021_0099	PE2-P2A-BSD	PE2	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0

【表４３－１１】

42D	HAP1 ΔMSH2	Chen2021_0100	PE2-P2A-BSD	PE2	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0
42D	HAP1 ΔMLH1	Chen2021_0101	PE2-P2A-BSD	PE2	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0
42D	HAP1 wild-type	Chen2021_0102	PE2-P2A-BSD	PE3	EMX1	EMX1	+5 G to T	-57	GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	GCCGTTTGTACTTTGTCCTC (SEQ ID NO: 5241)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
42D	HAP1 ΔMSH2	Chen2021_0103	PE2-P2A-BSD	PE3	EMX1	EMX1	+5 G to T	-57	GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	GCCGTTTGTACTTTGTCCTC (SEQ ID NO: 5241)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
42D	HAP1 ΔMLH1	Chen2021_0104	PE2-P2A-BSD	PE3	EMX1	EMX1	+5 G to T	-57	GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	GCCGTTTGTACTTTGTCCTC (SEQ ID NO: 5241)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
48D	HEK293T	Chen2021_0105	PE2	NT siRNA, no pre-treatment	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
48D	HEK293T	Chen2021_0106	PE2	MLH1 siRNA, no pre-treatment	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
48D	HEK293T	Chen2021_0107	PE2	NT siRNA, no pre-treatment	HEK3	HEK3	+5 G to T	+90	GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	GTCAACCAGTATCCCGGTGC (SEQ ID NO: 5235)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
48D	HEK293T	Chen2021_0108	PE2	MLH1 siRNA, no pre-treatment	HEK3	HEK3	+5 G to T	+90	GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	GTCAACCAGTATCCCGGTGC (SEQ ID NO: 5235)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
48D	HEK293T	Chen2021_0109	PE2	NT siRNA, no pre-treatment	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0
48D	HEK293T	Chen2021_0110	PE2	MLH1 siRNA, no pre-treatment	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0
48D	HEK293T	Chen2021_0111	PE2	NT siRNA, no pre-treatment	EMX1	EMX1	+5 G to T	-57	GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	GCCGTTTGTACTTTGTCCTC (SEQ ID NO: 5241)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
48D	HEK293T	Chen2021_0112	PE2	MLH1 siRNA, no pre-treatment	EMX1	EMX1	+5 G to T	-57	GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	GCCGTTTGTACTTTGTCCTC (SEQ ID NO: 5241)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
48D	HEK293T	Chen2021_0113	PE2	NT siRNA, no pre-treatment	RUNX1	RUNX1	+5 G to T		GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	0	0
48D	HEK293T	Chen2021_0114	PE2	MLH1 siRNA, no pre-treatment	RUNX1	RUNX1	+5 G to T		GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	0	0

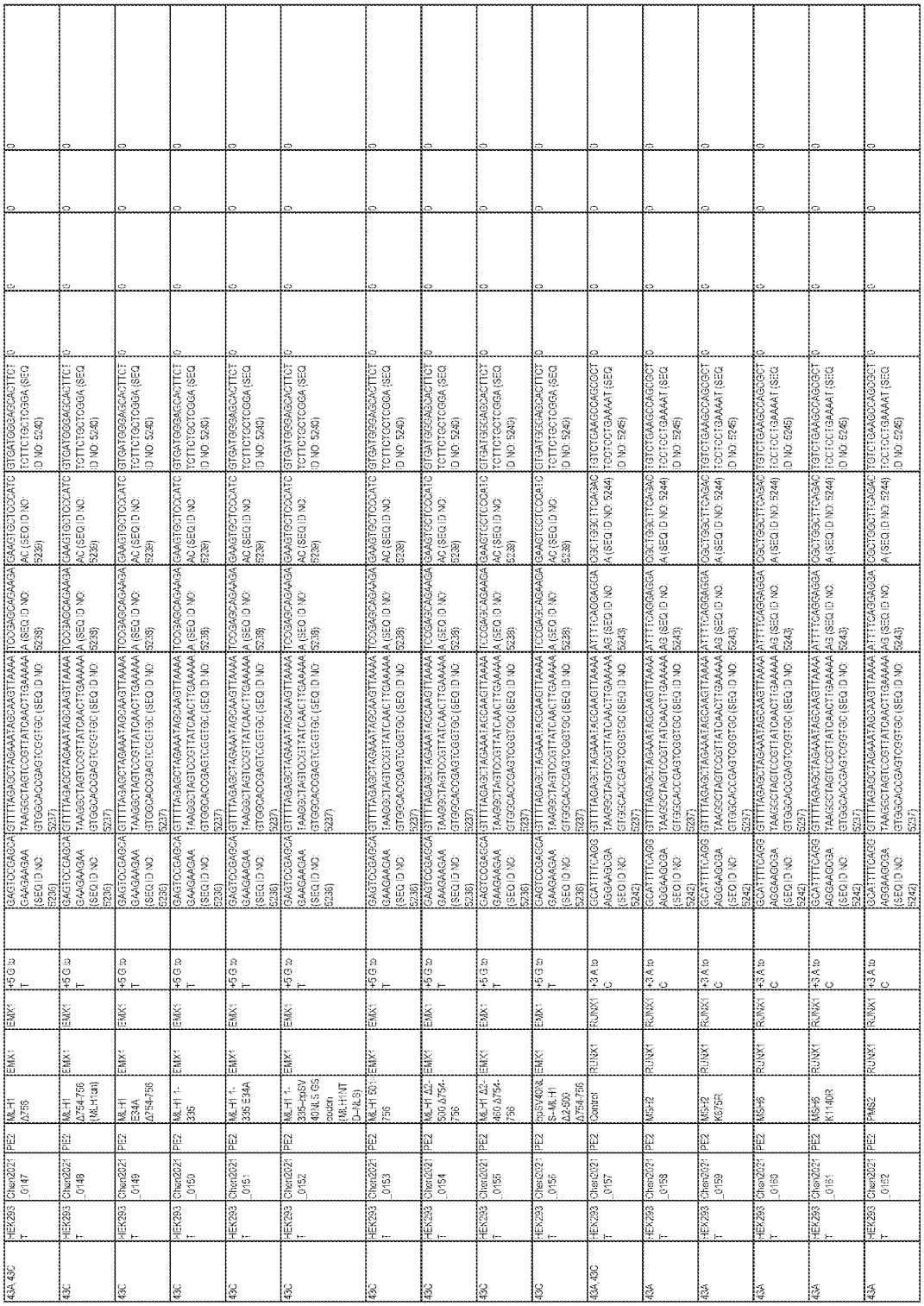
【表４３－１２】

48D	HEK293T	Chen2021_0115	PE2	NT siRNA, no pre-treatment	RUNX1	RUNX1	+5 G to T	+38	GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	GATGAAGCACTGTGGGTACGA (SEQ ID NO: 5246)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
48D	HEK293T	Chen2021_0116	PE2	MLH1 siRNA, no pre-treatment	RUNX1	RUNX1	+5 G to T	+38	GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	GATGAAGCACTGTGGGTACGA (SEQ ID NO: 5246)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
43A,43C	HEK293T	Chen2021_0117	PE2	Control	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
43A	HEK293T	Chen2021_0118	PE2	MSH2	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
43A	HEK293T	Chen2021_0119	PE2	MSH2 K675R	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
43A	HEK293T	Chen2021_0120	PE2	MSH6	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
43A	HEK293T	Chen2021_0121	PE2	MSH6 K1140R	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
43A	HEK293T	Chen2021_0122	PE2	PMS2	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
43A	HEK293T	Chen2021_0123	PE2	PMS2 E41A	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
43A	HEK293T	Chen2021_0124	PE2	PMS2 E705K	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
43A,43C	HEK293T	Chen2021_0125	PE2	MLH1	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
43A,43C	HEK293T	Chen2021_0126	PE2	MLH1 E34A	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
43A,43C	HEK293T	Chen2021_0127	PE2	MLH1 Δ756	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
43C	HEK293T	Chen2021_0128	PE2	MLH1 Δ754-756 (MLH1dn)	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
43C	HEK293T	Chen2021_0129	PE2	MLH1 E34A Δ754-756	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
43C	HEK293T	Chen2021_0130	PE2	MLH1 1-335	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0

【表４３－１３】

43C	HEK293T	Chen2021_0131	PE2	MLH1 1-335 E34A	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
43C	HEK293T	Chen2021_0132	PE2	MLH1 1-335-bpSV40NLS GS codon (MLH1NTD-NLS)	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
43C	HEK293T	Chen2021_0133	PE2	MLH1 501-756	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
43C	HEK293T	Chen2021_0134	PE2	MLH1 Δ2-500 Δ754-756	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
43C	HEK293T	Chen2021_0135	PE2	MLH1 Δ2-460 Δ754-756	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
43C	HEK293T	Chen2021_0136	PE2	bpSV40NLS-MLH1 Δ2-500 Δ754-756	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
43A, 43C	HEK293T	Chen2021_0137	PE2	Control	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0
43A	HEK293T	Chen2021_0138	PE2	MSH2	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0
43A	HEK293T	Chen2021_0139	PE2	MSH2 K675R	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0
43A	HEK293T	Chen2021_0140	PE2	MSH6	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0
43A	HEK293T	Chen2021_0141	PE2	MSH6 K1140R	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0
43A	HEK293T	Chen2021_0142	PE2	PMS2	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0
43A	HEK293T	Chen2021_0143	PE2	PMS2 E41A	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0
43A	HEK293T	Chen2021_0144	PE2	PMS2 E705K	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0
43A, 43C	HEK293T	Chen2021_0145	PE2	MLH1	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0
43A, 43C	HEK293T	Chen2021_0146	PE2	MLH1 E34A	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0

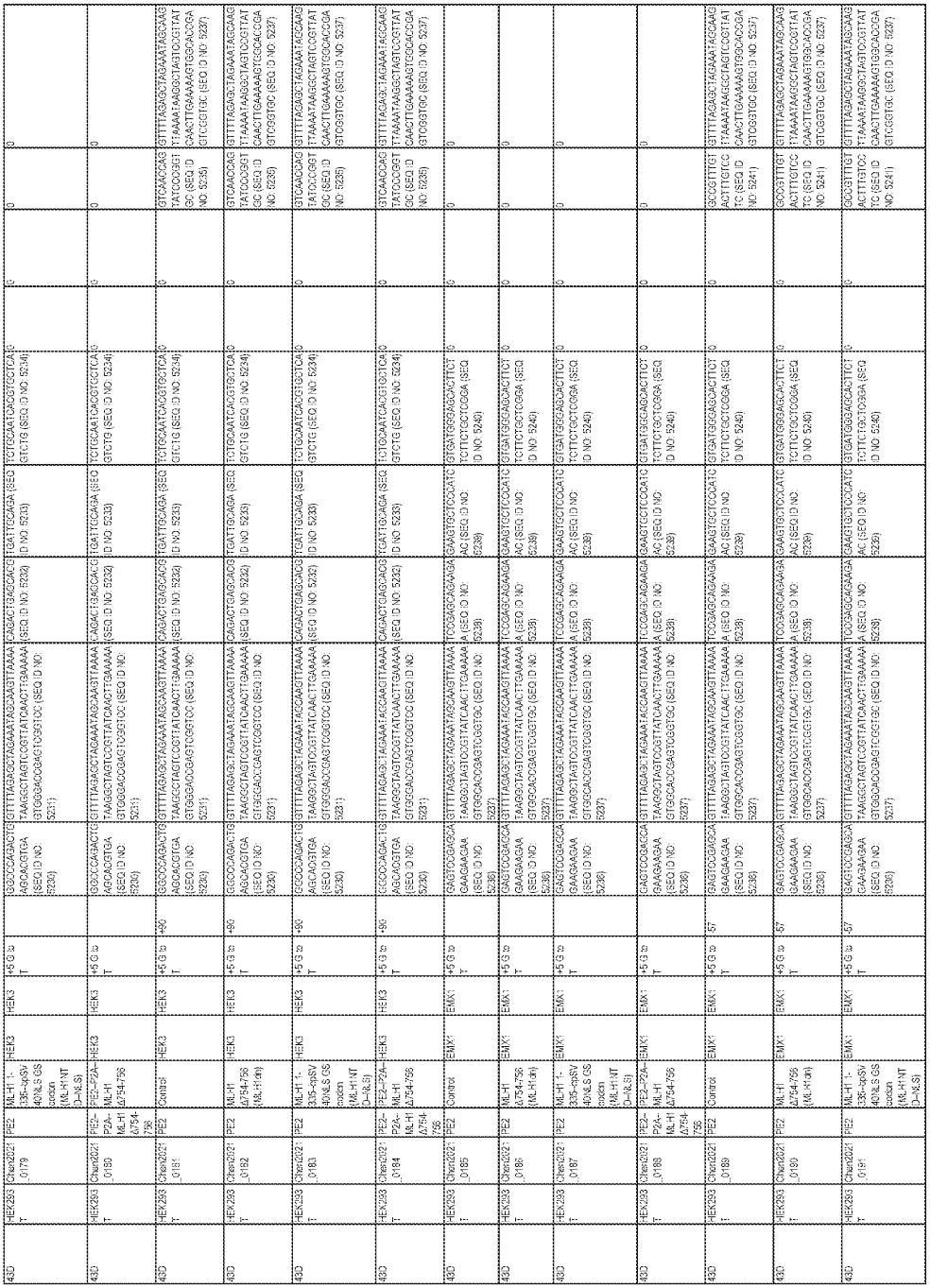
【表４３－１４】



【表４３－１５】

43A	HEK293T	Chen2021_0163	PE2	PMS2 E41A	RUNX1	RUNX1	+3 A to C		GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	0	0
43A	HEK293T	Chen2021_0164	PE2	PMS2 E705K	RUNX1	RUNX1	+3 A to C		GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	0	0
43A, 43C	HEK293T	Chen2021_0165	PE2	MLH1	RUNX1	RUNX1	+3 A to C		GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	0	0
43A, 43C	HEK293T	Chen2021_0166	PE2	MLH1 E34A	RUNX1	RUNX1	+3 A to C		GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	0	0
43A, 43C	HEK293T	Chen2021_0167	PE2	MLH1 Δ756	RUNX1	RUNX1	+3 A to C		GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	0	0
43C	HEK293T	Chen2021_0168	PE2	MLH1 Δ754-756 (MLH1dn)	RUNX1	RUNX1	+3 A to C		GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	0	0
43C	HEK293T	Chen2021_0169	PE2	MLH1 E34A Δ754-756	RUNX1	RUNX1	+3 A to C		GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	0	0
43C	HEK293T	Chen2021_0170	PE2	MLH1 1-335	RUNX1	RUNX1	+3 A to C		GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	0	0
43C	HEK293T	Chen2021_0171	PE2	MLH1 1-335 E34A	RUNX1	RUNX1	+3 A to C		GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	0	0
43C	HEK293T	Chen2021_0172	PE2	MLH1 1-335--bpSV40NLS GS codon (MLH1NTD--NLS)	RUNX1	RUNX1	+3 A to C		GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	0	0
43C	HEK293T	Chen2021_0173	PE2	MLH1 501-756	RUNX1	RUNX1	+3 A to C		GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	0	0
43C	HEK293T	Chen2021_0174	PE2	MLH1 Δ2-500 Δ754-756	RUNX1	RUNX1	+3 A to C		GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	0	0
43C	HEK293T	Chen2021_0175	PE2	MLH1 Δ2-460 Δ754-756	RUNX1	RUNX1	+3 A to C		GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	0	0
43C	HEK293T	Chen2021_0176	PE2	bpSV40NLS--MLH1 Δ2-500 Δ754-756	RUNX1	RUNX1	+3 A to C		GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	0	0
43D	HEK293T	Chen2021_0177	PE2	Control	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
43D	HEK293T	Chen2021_0178	PE2	MLH1 Δ754-756 (MLH1dn)	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0

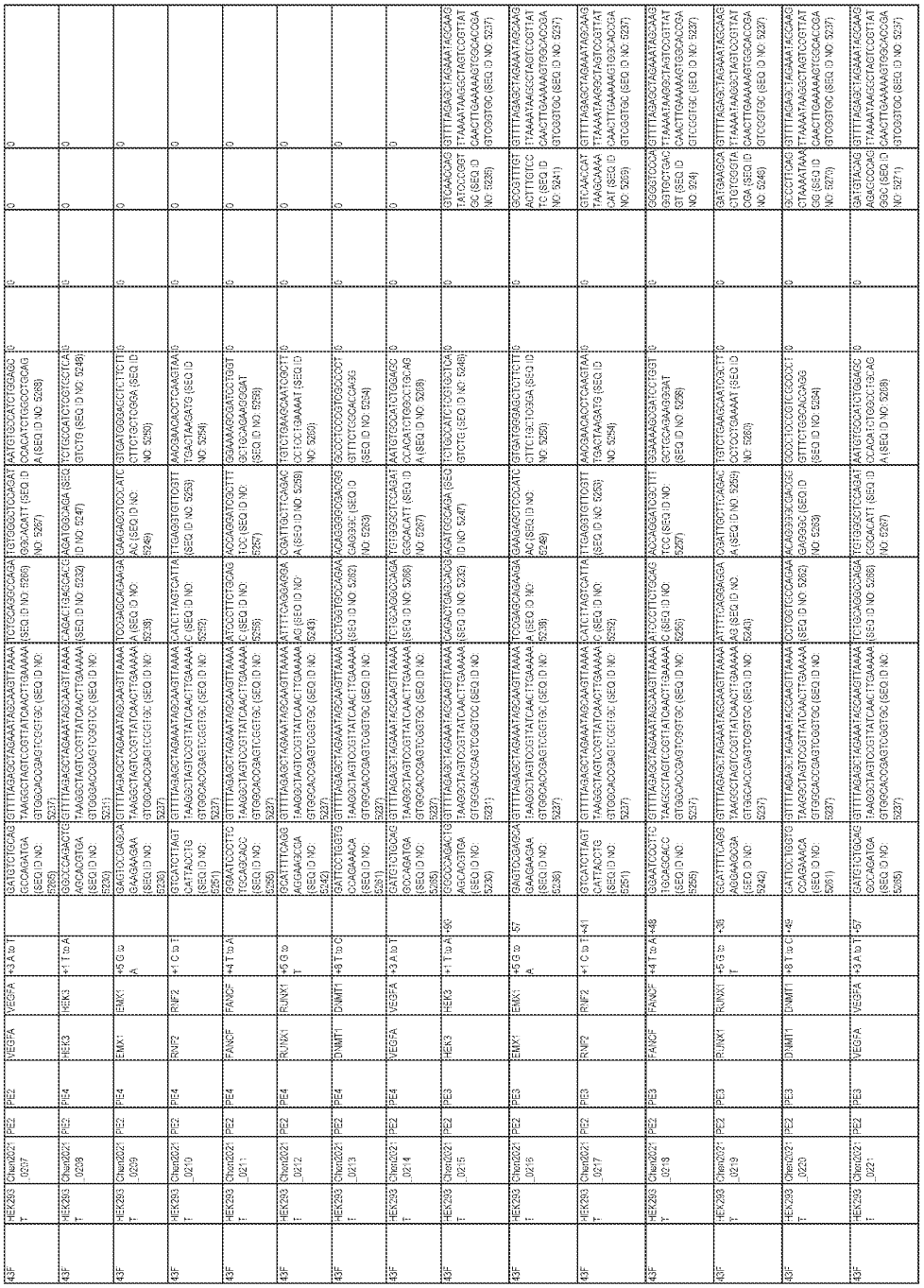
【表４３－１６】



【表４３－１７】

43D	HEK293T	Chen2021_0192	PE2–P2A–MLH1 Δ754-756	PE2–P2A–MLH1 Δ754-756	EMX1	EMX1	+5 G to T	-57	GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	GCCGTTTGTACTTTGTCCTC (SEQ ID NO: 5241)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
43D	HEK293T	Chen2021_0193	PE2	Control	RUNX1	RUNX1	+3 A to C		GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	0	0
43D	HEK293T	Chen2021_0194	PE2	MLH1 Δ754-756 (MLH1dn)	RUNX1	RUNX1	+3 A to C		GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	0	0
43D	HEK293T	Chen2021_0195	PE2	MLH1 1-335-bpSV40NLS GS codon (MLH1NTD–NLS)	RUNX1	RUNX1	+3 A to C		GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	0	0
43D	HEK293T	Chen2021_0196	PE2–P2A–MLH1 Δ754-756	PE2–P2A–MLH1 Δ754-756	RUNX1	RUNX1	+3 A to C		GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	0	0
43D	HEK293T	Chen2021_0197	PE2	Control	RUNX1	RUNX1	+3 A to C	+38	GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	GATGAAGCACTGTGGGTACGA (SEQ ID NO: 5246)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
43D	HEK293T	Chen2021_0198	PE2	MLH1 Δ754-756 (MLH1dn)	RUNX1	RUNX1	+3 A to C	+38	GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	GATGAAGCACTGTGGGTACGA (SEQ ID NO: 5246)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
43D	HEK293T	Chen2021_0199	PE2	MLH1 1-335-bpSV40NLS GS codon (MLH1NTD–NLS)	RUNX1	RUNX1	+3 A to C	+38	GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	GATGAAGCACTGTGGGTACGA (SEQ ID NO: 5246)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
43D	HEK293T	Chen2021_0200	PE2–P2A–MLH1 Δ754-756	PE2–P2A–MLH1 Δ754-756	RUNX1	RUNX1	+3 A to C	+38	GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	GATGAAGCACTGTGGGTACGA (SEQ ID NO: 5246)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
43F	HEK293T	Chen2021_0201	PE2	PE2	HEK3	HEK3	+1 T to A		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	AGATGGCAGA (SEQ ID NO: 5247)	TCTGCCATCTCGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5248)	0	0	0	0
43F	HEK293T	Chen2021_0202	PE2	PE2	EMX1	EMX1	+5 G to A		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGAGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5249)	GTGATGGGAGCTCTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5250)	0	0	0	0
43F	HEK293T	Chen2021_0203	PE2	PE2	RNF2	RNF2	+1 C to T		GTCATCTTAGTCATTACCTG (SEQ ID NO: 5251)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTAC (SEQ ID NO: 5252)	TTGAGGTGTTCGTT (SEQ ID NO: 5253)	AACGAACACCTCAAGTAATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5254)	0	0	0	0
43F	HEK293T	Chen2021_0204	PE2	PE2	FANCF	FANCF	+4 T to A		GGAATCCCTTCTGCAGCACC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATCCCTTCTGCAGC (SEQ ID NO: 5256)	ACCAGGATCGCTTTTCC (SEQ ID NO: 5257)	GGAAAAGCGATCCTGGTGCTGCAGAAGGGAT (SEQ ID NO: 5258)	0	0	0	0
43F	HEK293T	Chen2021_0205	PE2	PE2	RUNX1	RUNX1	+5 G to T		GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGATTGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5259)	TGTCTGAAGCAATCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5260)	0	0	0	0
43F	HEK293T	Chen2021_0206	PE2	PE2	DNMT1	DNMT1	+8 T to C		GATTCCTGGTGCCAGAAACA (SEQ ID NO: 5261)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CCTGGTGCCAGAA (SEQ ID NO: 5262)	ACAGGGGCGACGGGAGGGC (SEQ ID NO: 5263)	GCCCTCCCGTCGCCCCTGTTTCTGGCACCAGG (SEQ ID NO: 5264)	0	0	0	0

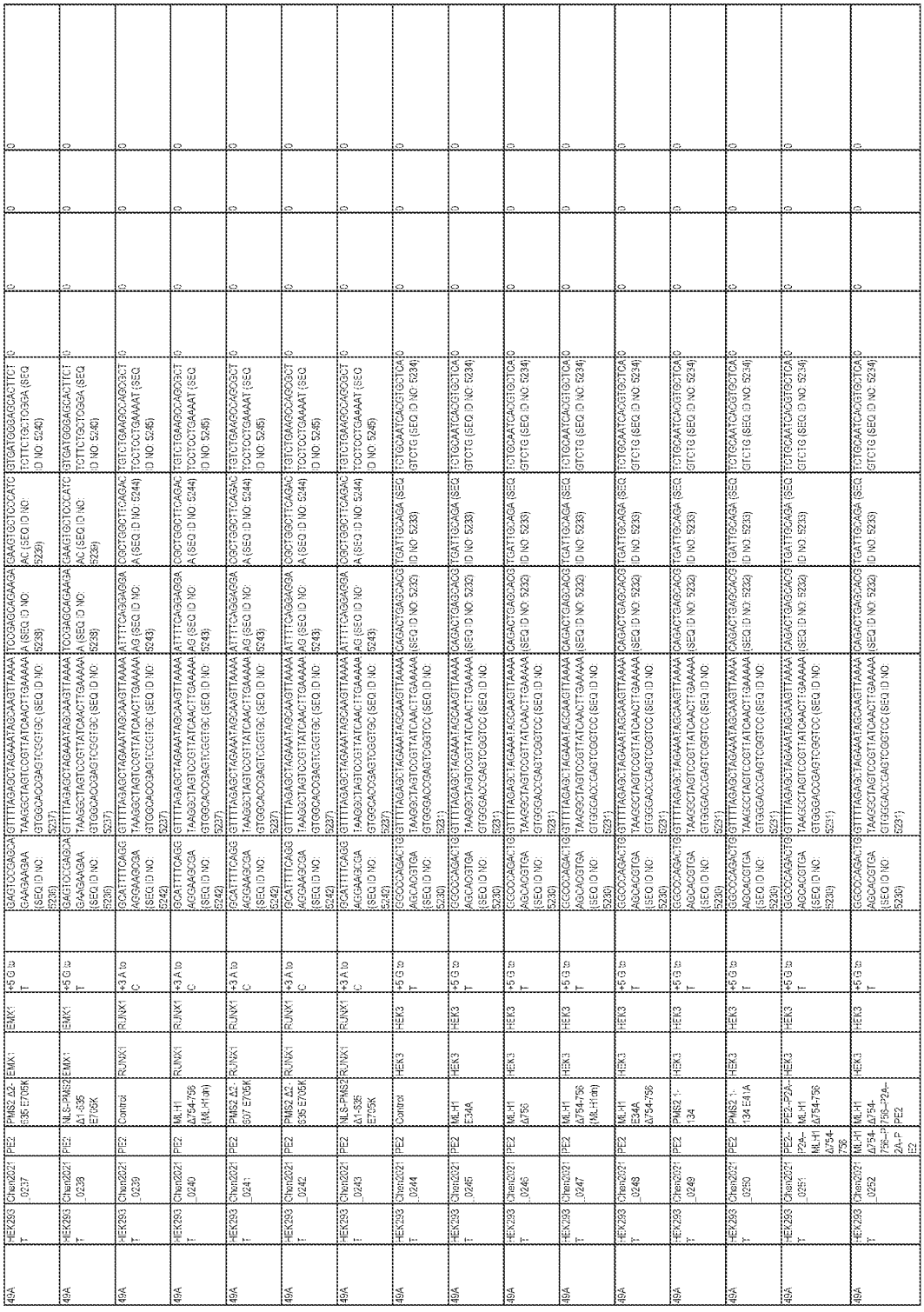
【表４３－１８】



【表４３－１９】

43F	HEK293T	Chen2021_0222	PE2	PE5	HEK3	HEK3	+1 T to A	+90	GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	AGATGGCAGA (SEQ ID NO: 5247)	TCTGCCATCTCGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5248)	0	0	GTCAACCAGTATCCCGGTGC (SEQ ID NO: 5235)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
43F	HEK293T	Chen2021_0223	PE2	PE5	EMX1	EMX1	+5 G to A	-57	GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGAGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5249)	GTGATGGGAGCTCTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5250)	0	0	GCCGTTTGTACTTTGTCCTC (SEQ ID NO: 5241)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
43F	HEK293T	Chen2021_0224	PE2	PE5	RNF2	RNF2	+1 C to T	+41	GTCATCTTAGTCATTACCTG (SEQ ID NO: 5251)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTAC (SEQ ID NO: 5252)	TTGAGGTGTTCGTT (SEQ ID NO: 5253)	AACGAACACCTCAAGTAATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5254)	0	0	GTCAACCATTAAGCAAAACAT (SEQ ID NO: 5269)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
43F	HEK293T	Chen2021_0225	PE2	PE5	FANCF	FANCF	+4 T to A	+46	GGAATCCCTTCTGCAGCACC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATCCCTTCTGCAGC (SEQ ID NO: 5256)	ACCAGGATCGCTTTTCC (SEQ ID NO: 5257)	GGAAAAGCGATCCTGGTGCTGCAGAAGGGAT (SEQ ID NO: 5258)	0	0	GGGGTCCCAGGTGCTGACGT (SEQ ID NO: 924)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
43F	HEK293T	Chen2021_0226	PE2	PE5	RUNX1	RUNX1	+5 G to T	+38	GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGATTGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5259)	TGTCTGAAGCAATCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5260)	0	0	GATGAAGCACTGTGGGTACGA (SEQ ID NO: 5246)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
43F	HEK293T	Chen2021_0227	PE2	PE5	DNMT1	DNMT1	+8 T to C	+49	GATTCCTGGTGCCAGAAACA (SEQ ID NO: 5261)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CCTGGTGCCAGAA (SEQ ID NO: 5262)	ACAGGGGCGACGGGAGGGC (SEQ ID NO: 5263)	GCCCTCCCGTCGCCCCTGTTTCTGGCACCAGG (SEQ ID NO: 5264)	0	0	GCCCTTCAGCTAAAATAAAGG (SEQ ID NO: 5270)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
43F	HEK293T	Chen2021_0228	PE2	PE5	VEGFA	VEGFA	+3 A to T	+57	GATGTCTGCAGGCCAGATGA (SEQ ID NO: 5265)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCTGCAGGCCAGA (SEQ ID NO: 5266)	TGTGGGCTCCAGATGGCACATT (SEQ ID NO: 5267)	AATGTGCCATCTGGAGCCCACATCTGGCCTGCAGA (SEQ ID NO: 5268)	0	0	GATGTACAGAGAGCCCAGGGC (SEQ ID NO: 5271)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
49A	HEK293T	Chen2021_0229	PE2	Control	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0230	PE2	MLH1 Δ754-756 (MLH1dn)	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0231	PE2	PMS2 Δ2-607 E705K	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0232	PE2	PMS2 Δ2-635 E705K	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0233	PE2	NLS-PMS2 Δ1-635 E705K	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0234	PE2	Control	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0235	PE2	MLH1 Δ754-756 (MLH1dn)	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0236	PE2	PMS2 Δ2-607 E705K	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0

【表４３－２０】



【表４３－２１】

49A	HEK293T	Chen2021_0253	MLH1 Δ754-756–PE2	MLH1 Δ754-756–PE2	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0254	PE2	Control	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0255	PE2	MLH1 E34A	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0256	PE2	MLH1 Δ756	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0257	PE2	MLH1 Δ754-756 (MLH1dn)	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0258	PE2	MLH1 E34A Δ754-756	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0259	PE2	PMS2 1-134	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0260	PE2	PMS2 1-134 E41A	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0261	PE2–P2A–MLH1 Δ754-756	PE2–P2A–MLH1 Δ754-756	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0262	MLH1 Δ754-756–P2A–PE2	MLH1 Δ754-756–P2A–PE2	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0263	MLH1 Δ754-756–PE2	MLH1 Δ754-756–PE2	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0264	PE2	Control	RUNX1	RUNX1	+3 A to C		GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0265	PE2	MLH1 E34A	RUNX1	RUNX1	+3 A to C		GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0266	PE2	MLH1 Δ756	RUNX1	RUNX1	+3 A to C		GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0267	PE2	MLH1 Δ754-756 (MLH1dn)	RUNX1	RUNX1	+3 A to C		GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0268	PE2	MLH1 E34A Δ754-756	RUNX1	RUNX1	+3 A to C		GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	0	0

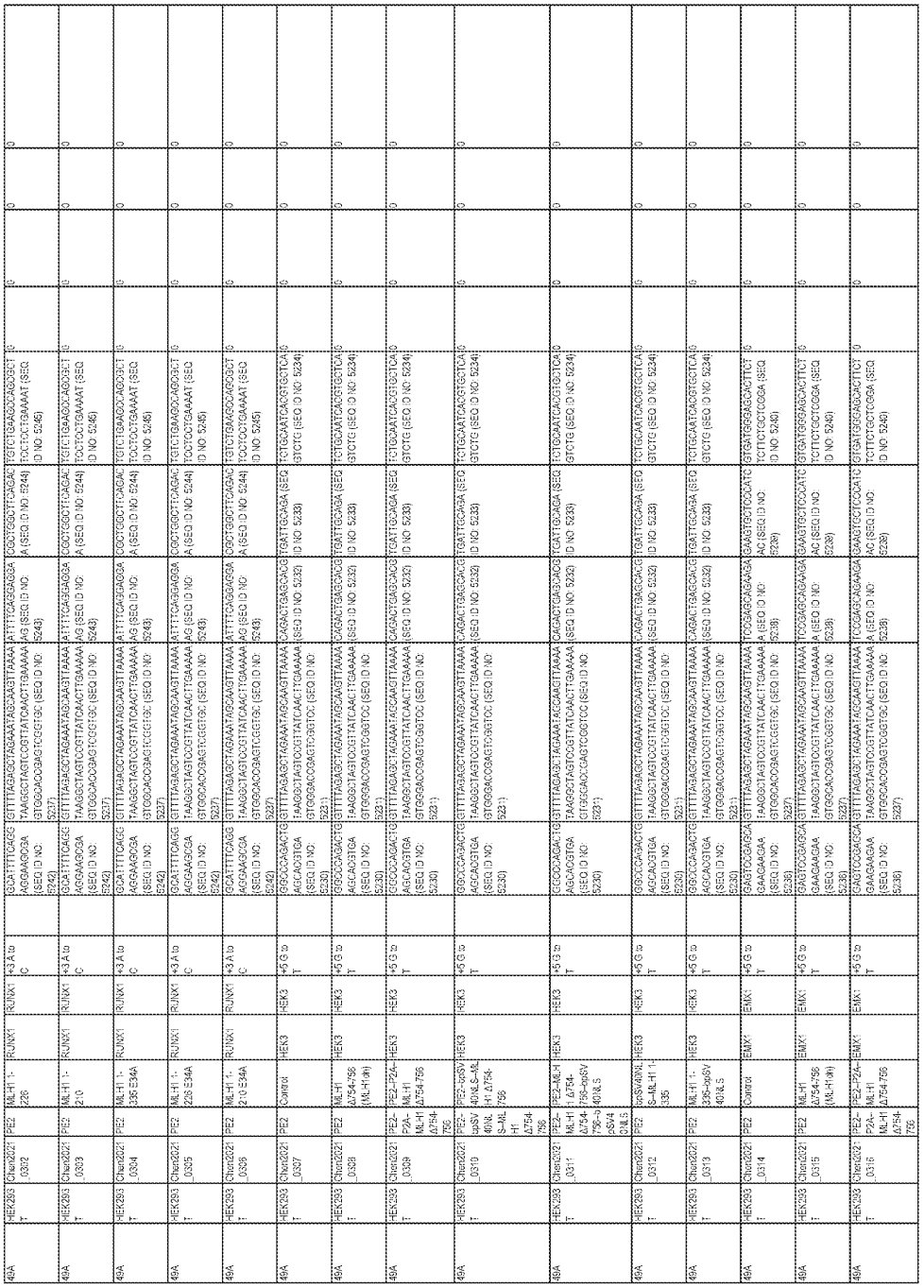
【表４３－２２】

49A	HEK293T	Chen2021_0269	PE2	PMS2 1-134	RUNX1	RUNX1	+3 A to C		GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0270	PE2	PMS2 1-134 E41A	RUNX1	RUNX1	+3 A to C		GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0271	PE2–P2A–MLH1 Δ754-756	PE2–P2A–MLH1 Δ754-756	RUNX1	RUNX1	+3 A to C		GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0272	MLH1 Δ754-756–P2A–PE2	MLH1 Δ754-756–P2A–PE2	RUNX1	RUNX1	+3 A to C		GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0273	MLH1 Δ754-756–PE2	MLH1 Δ754-756–PE2	RUNX1	RUNX1	+3 A to C		GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0274	PE2	Control	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0275	PE2	MLH1 Δ754-756 (MLH1dn)	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0276	PE2	MSH6 Δ2-361	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0277	PE2	MSH6 Δ2-361 K1140R	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0278	PE2	CDKN1A	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0279	PE2	MLH1 1-335	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0280	PE2	MLH1 1-226	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0281	PE2	MLH1 1-210	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0282	PE2	MLH1 1-335 E34A	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0283	PE2	MLH1 1-226 E34A	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0284	PE2	MLH1 1-210 E34A	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0

【表４３－２３】

49A	HEK293T	Chen2021_0285	PE2	Control	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0286	PE2	MLH1 Δ754-756 (MLH1dn)	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0287	PE2	MSH6 Δ2-361	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0288	PE2	MSH6 Δ2-361 K1140R	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0289	PE2	CDKN1A	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0290	PE2	MLH1 1-335	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0291	PE2	MLH1 1-226	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0292	PE2	MLH1 1-210	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0293	PE2	MLH1 1-335 E34A	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0294	PE2	MLH1 1-226 E34A	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0295	PE2	MLH1 1-210 E34A	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0296	PE2	Control	RUNX1	RUNX1	+3 A to C		GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0297	PE2	MLH1 Δ754-756 (MLH1dn)	RUNX1	RUNX1	+3 A to C		GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0298	PE2	MSH6 Δ2-361	RUNX1	RUNX1	+3 A to C		GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0299	PE2	MSH6 Δ2-361 K1140R	RUNX1	RUNX1	+3 A to C		GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0300	PE2	CDKN1A	RUNX1	RUNX1	+3 A to C		GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0301	PE2	MLH1 1-335	RUNX1	RUNX1	+3 A to C		GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	0	0

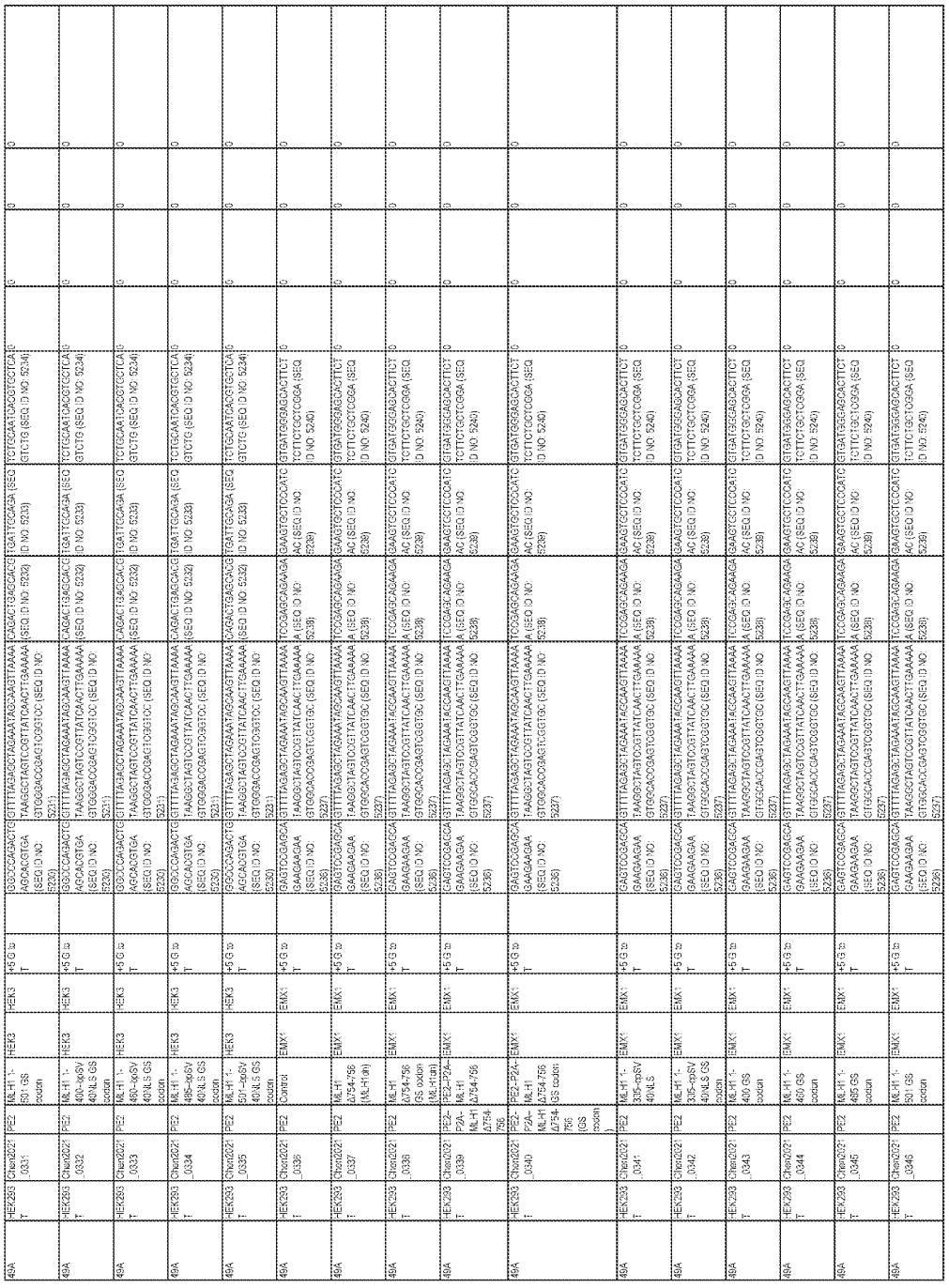
【表４３－２４】



【表４３－２５】

49A	HEK293T	Chen2021_0317	PE2--bpSV40NLS--MLH1 Δ754-756	PE2--bpSV40NLS--MLH1 Δ754-756	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0318	PE2--MLH1 Δ754-756--bpSV40NLS	PE2-MLH1 Δ754-756-bpSV40NLS	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0319	PE2	bpSV40NLS--MLH1 1-335	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0320	PE2	MLH1 1-335--bpSV40NLS	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0321	PE2	Control	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0322	PE2	MLH1 Δ754-756 (MLH1dn)	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0323	PE2	MLH1 Δ754-756 GS codon (MLH1dn)	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0324	PE2--P2A--MLH1 Δ754-756	PE2--P2A--MLH1 Δ754-756	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0325	PE2--P2A--MLH1 Δ754-756 (GS codon)	PE2--P2A--MLH1 Δ754-756 GS codon	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0326	PE2	MLH1 1-335--bpSV40NLS	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0327	PE2	MLH1 1-335--bpSV40NLS GS codon	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0328	PE2	MLH1 1-400 GS codon	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0329	PE2	MLH1 1-460 GS codon	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0330	PE2	MLH1 1-485 GS codon	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0

【表４３－２６】



【表４３－２７】

49A	HEK293T	Chen2021_0347	PE2	MLH1 1-400–bpSV40NLS GS codon	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0348	PE2	MLH1 1-460–bpSV40NLS GS codon	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0349	PE2	MLH1 1-485–bpSV40NLS GS codon	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0350	PE2	MLH1 1-501–bpSV40NLS GS codon	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0351	PE2	Control	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0352	PE2	MLH1 Δ754-756 (MLH1dn)	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0353	PE2	MLH1 Δ754-756 GS codon (MLH1dn)	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0354	PE2	MLH1 1-335–bpSV40NLS GS codon	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0355	PE2–P2A–MLH1 Δ754-756 GS codon	PE2–P2A–MLH1 Δ754-756 GS codon	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0356	PE2–P2A–MLH1 1-335 GS codon	PE2–P2A–MLH1 1-335 GS codon	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0357	MLH1 Δ754-756 GS codon–PE2	MLH1 Δ754-756 GS codon–PE2	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0358	PE2–MLH1 Δ754-756 GS codon	PE2–MLH1 Δ754-756 GS codon	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0359	MLH1 1-335 GS codon–PE2	MLH1 1-335 GS codon–PE2	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0360	PE2–MLH1 1-335 GS codon	PE2–MLH1 1-335 GS codon	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0

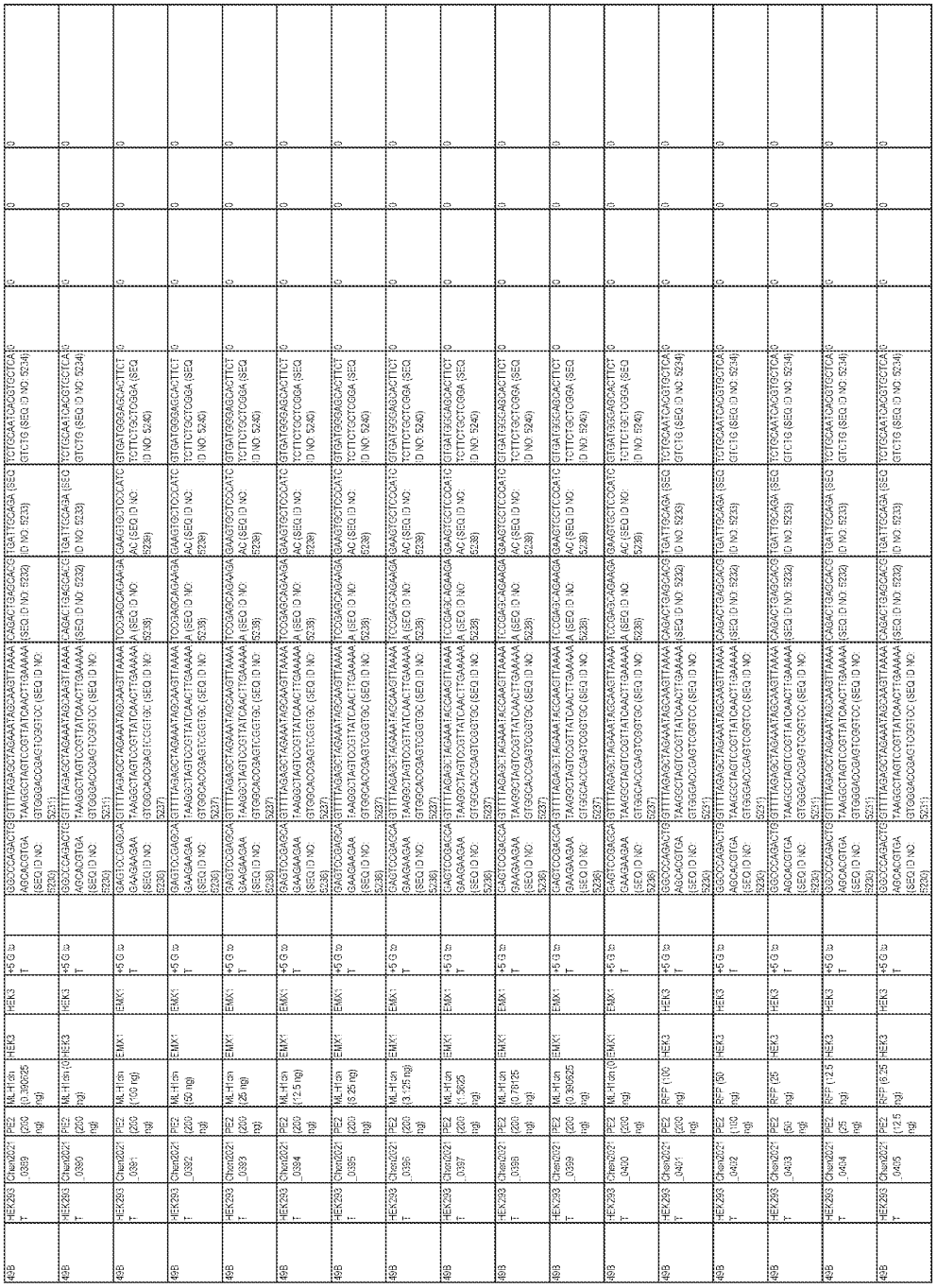
【表４３－２８】

49A	HEK293T	Chen2021_0361	PE2	Control	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0362	PE2	MLH1 Δ754-756 (MLH1dn)	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0363	PE2	MLH1 Δ754-756 GS codon (MLH1dn)	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0364	PE2	MLH1 1-335--bpSV40NLS GS codon	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0365	PE2--P2A--MLH1 Δ754-756 GS codon	PE2--P2A--MLH1 Δ754-756 GS codon	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0366	PE2--P2A--MLH1 1-335 GS codon	PE2--P2A--MLH1 1-335 GS codon	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0367	MLH1 Δ754-756 GS codon--PE2	MLH1 Δ754-756 GS codon--PE2	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0368	PE2--MLH1 Δ754-756 GS codon	PE2--MLH1 Δ754-756 GS codon	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0369	MLH1 1-335 GS codon--PE2	MLH1 1-335 GS codon--PE2	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0370	PE2--MLH1 1-335 GS codon	PE2--MLH1 1-335 GS codon	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0371		Control	RUNX1	RUNX1	+3 A to C		GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0372	PE2	MLH1 Δ754-756 (MLH1dn)	RUNX1	RUNX1	+3 A to C		GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0373	PE2	MLH1 Δ754-756 GS codon (MLH1dn)	RUNX1	RUNX1	+3 A to C		GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0374	PE2	MLH1 1-335--bpSV40NLS GS codon	RUNX1	RUNX1	+3 A to C		GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	0	0

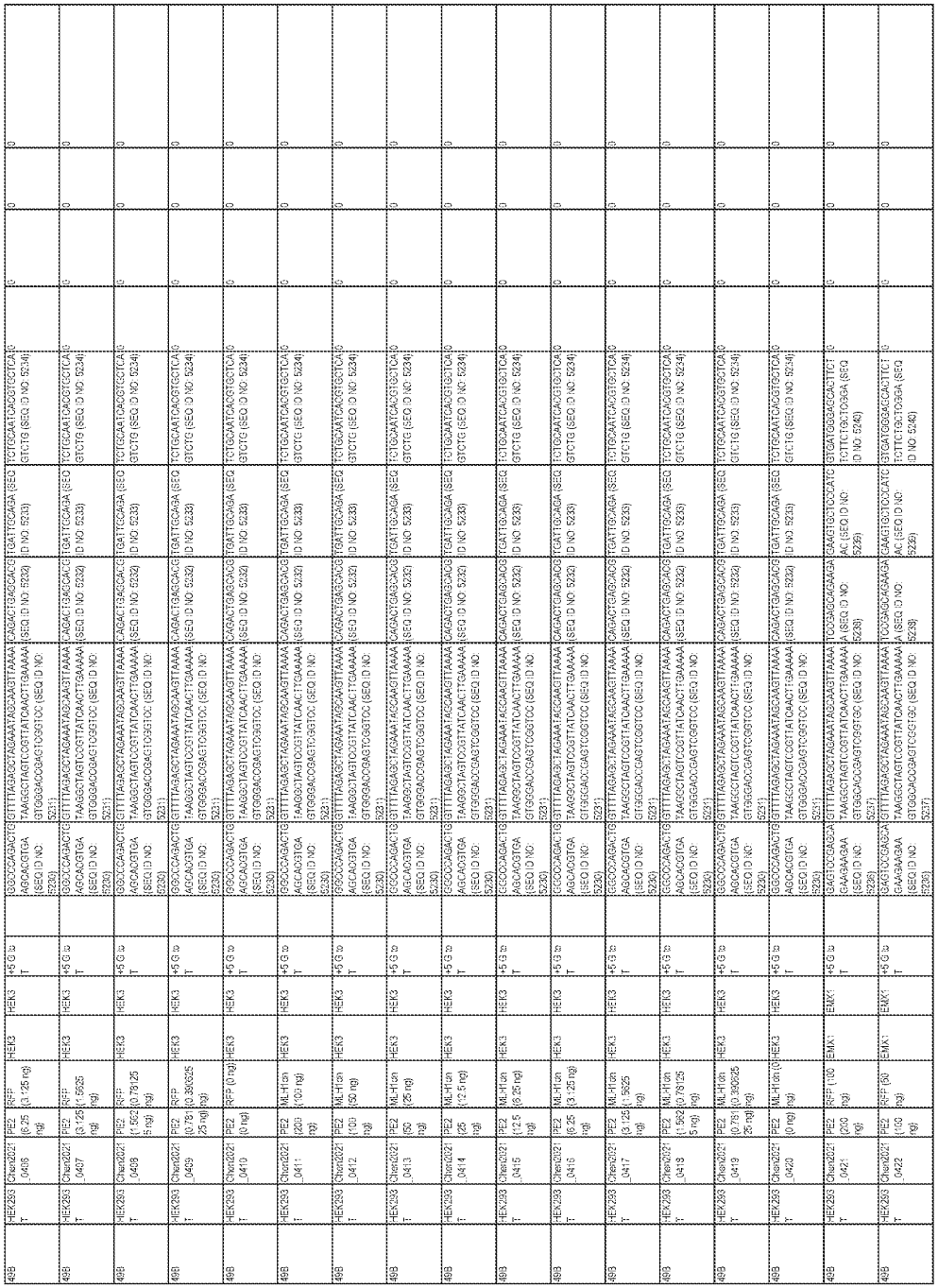
【表４３－２９】

49A	HEK293T	Chen2021_0375	PE2	PE2–P2A–MLH1 Δ754-756 GS codon	RUNX1	RUNX1	+3 A to C		GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0376	PE2–P2A–MLH1 Δ754-756 GS codon	PE2–P2A–MLH1 1-335 GS codon	RUNX1	RUNX1	+3 A to C		GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0377	PE2–P2A–MLH1 1-335 GS codon	MLH1 Δ754-756 GS codon–PE2	RUNX1	RUNX1	+3 A to C		GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0378	MLH1 Δ754-756 GS codon–PE2	PE2–MLH1 Δ754-756 GS codon	RUNX1	RUNX1	+3 A to C		GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0379	PE2–MLH1 Δ754-756 GS codon	MLH1 1-335 GS codon–PE2	RUNX1	RUNX1	+3 A to C		GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	0	0
49A	HEK293T	Chen2021_0380	MLH1 1-335 GS codon–PE2	PE2–MLH1 1-335 GS codon	RUNX1	RUNX1	+3 A to C		GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	0	0
49B	HEK293T	Chen2021_0381	PE2 (200 ng)	MLH1dn (100 ng)	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
49B	HEK293T	Chen2021_0382	PE2 (200 ng)	MLH1dn (50 ng)	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
49B	HEK293T	Chen2021_0383	PE2 (200 ng)	MLH1dn (25 ng)	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
49B	HEK293T	Chen2021_0384	PE2 (200 ng)	MLH1dn (12.5 ng)	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
49B	HEK293T	Chen2021_0385	PE2 (200 ng)	MLH1dn (6.25 ng)	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
49B	HEK293T	Chen2021_0386	PE2 (200 ng)	MLH1dn (3.125 ng)	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
49B	HEK293T	Chen2021_0387	PE2 (200 ng)	MLH1dn (1.5625 ng)	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
49B	HEK293T	Chen2021_0388	PE2 (200 ng)	MLH1dn (0.78125 ng)	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0

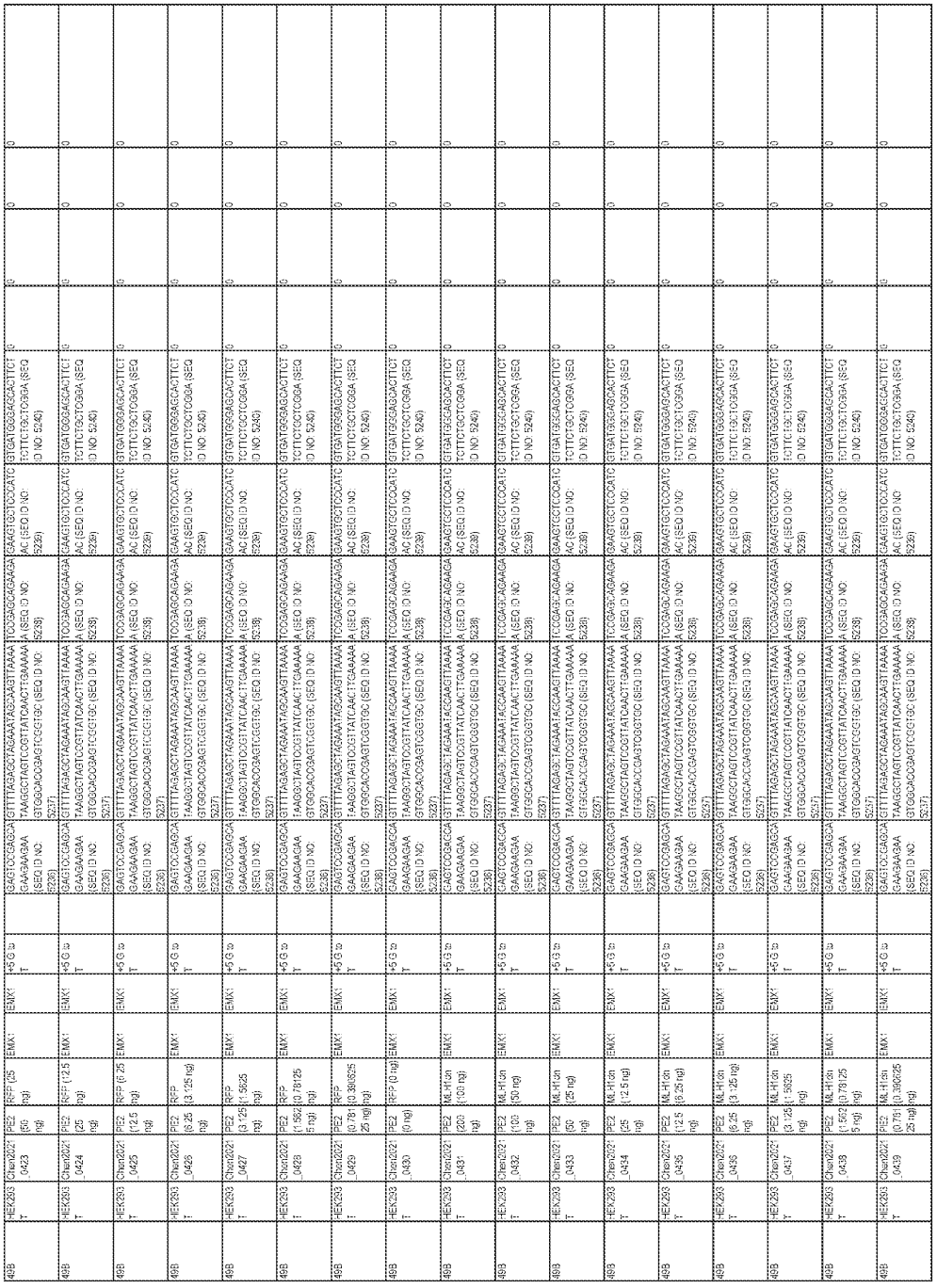
【表４３－３０】



【表４３－３１】



【表４３－３２】



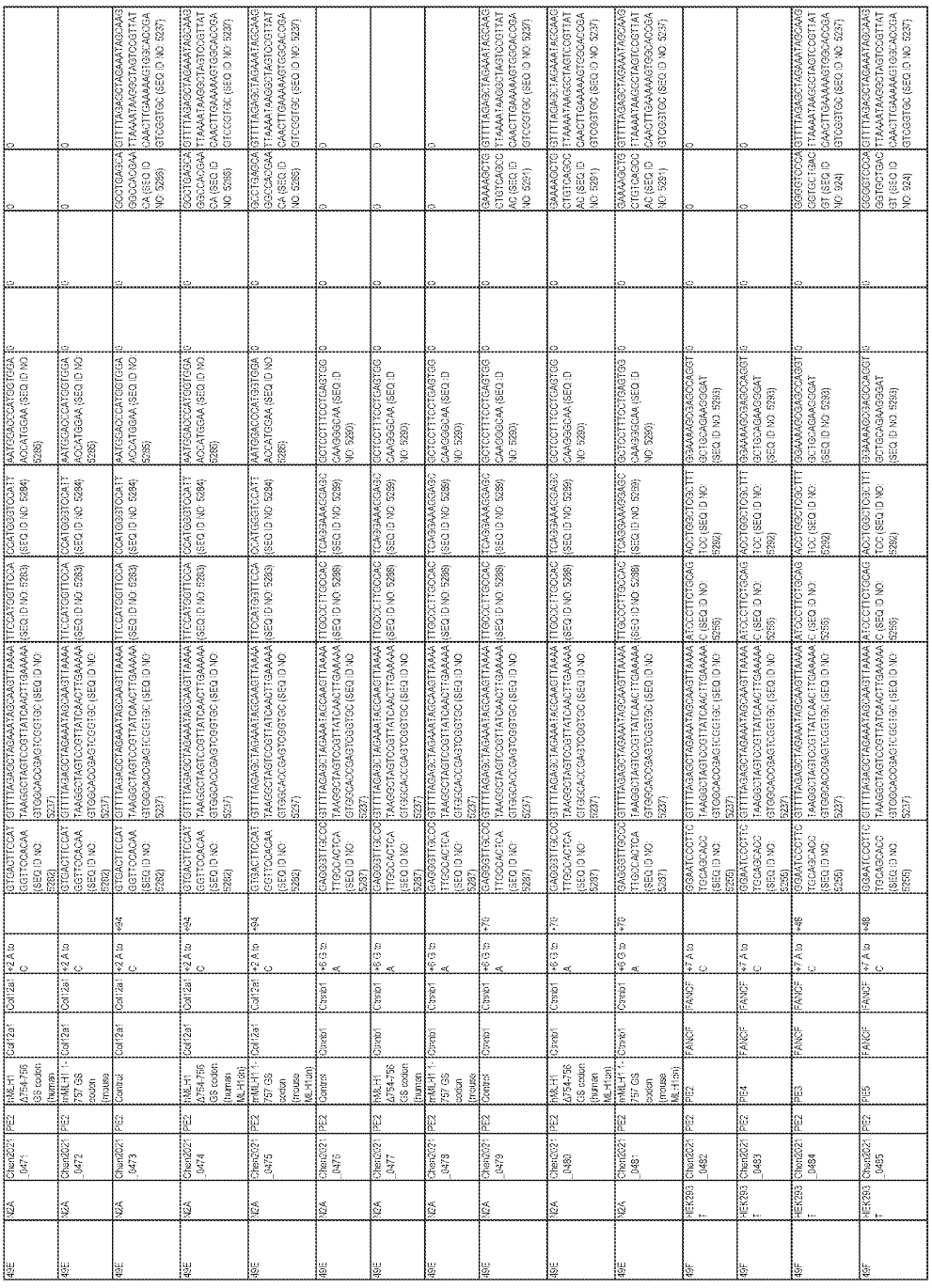
【表４３－３３】

49B	HEK293T	Chen2021_0440	PE2 (0 ng)	MLH1dn (0 ng)	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0
49C	HCT116	Chen2021_0441	PE2–P2A–BSD	Control	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
49C	HCT116	Chen2021_0442	PE2–P2A–BSD	MLH1dn	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
49C	HCT116	Chen2021_0443	PE2–P2A–BSD	Control	HEK3	HEK3	+5 G to T	+90	GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	GTCAACCAGTATCCCGGTGC (SEQ ID NO: 5235)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
49C	HCT116	Chen2021_0444	PE2–P2A–BSD	MLH1dn	HEK3	HEK3	+5 G to T	+90	GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	GTCAACCAGTATCCCGGTGC (SEQ ID NO: 5235)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
49C	HCT116	Chen2021_0445	PE2–P2A–BSD	Control	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0
49C	HCT116	Chen2021_0446	PE2–P2A–BSD	MLH1dn	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0
49C	HCT116	Chen2021_0447	PE2–P2A–BSD	Control	EMX1	EMX1	+5 G to T	-57	GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	GCCGTTTGTACTTTGTCCTC (SEQ ID NO: 5241)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
49C	HCT116	Chen2021_0448	PE2–P2A–BSD	MLH1dn	EMX1	EMX1	+5 G to T	-57	GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	GCCGTTTGTACTTTGTCCTC (SEQ ID NO: 5241)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
49D	HEK293T	Chen2021_0449	PE2	Control	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
49D	HEK293T	Chen2021_0450	PE2	hMLH1 Δ754-756 (human MLH1dn)	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
49D	HEK293T	Chen2021_0451	PE2	mMLH1 1-757 GS codon (mouse	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
49D	HEK293T	Chen2021_0452	PE2	Control	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0
49D	HEK293T	Chen2021_0453	PE2	hMLH1 Δ754-756 (human MLH1dn)	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0
49D	HEK293T	Chen2021_0454	PE2	mMLH1 1-757 GS codon (mouse	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0
49D	HEK293T	Chen2021_0455	PE2	Control	RUNX1	RUNX1	+3 A to C		GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	0	0

【表４３－３４】

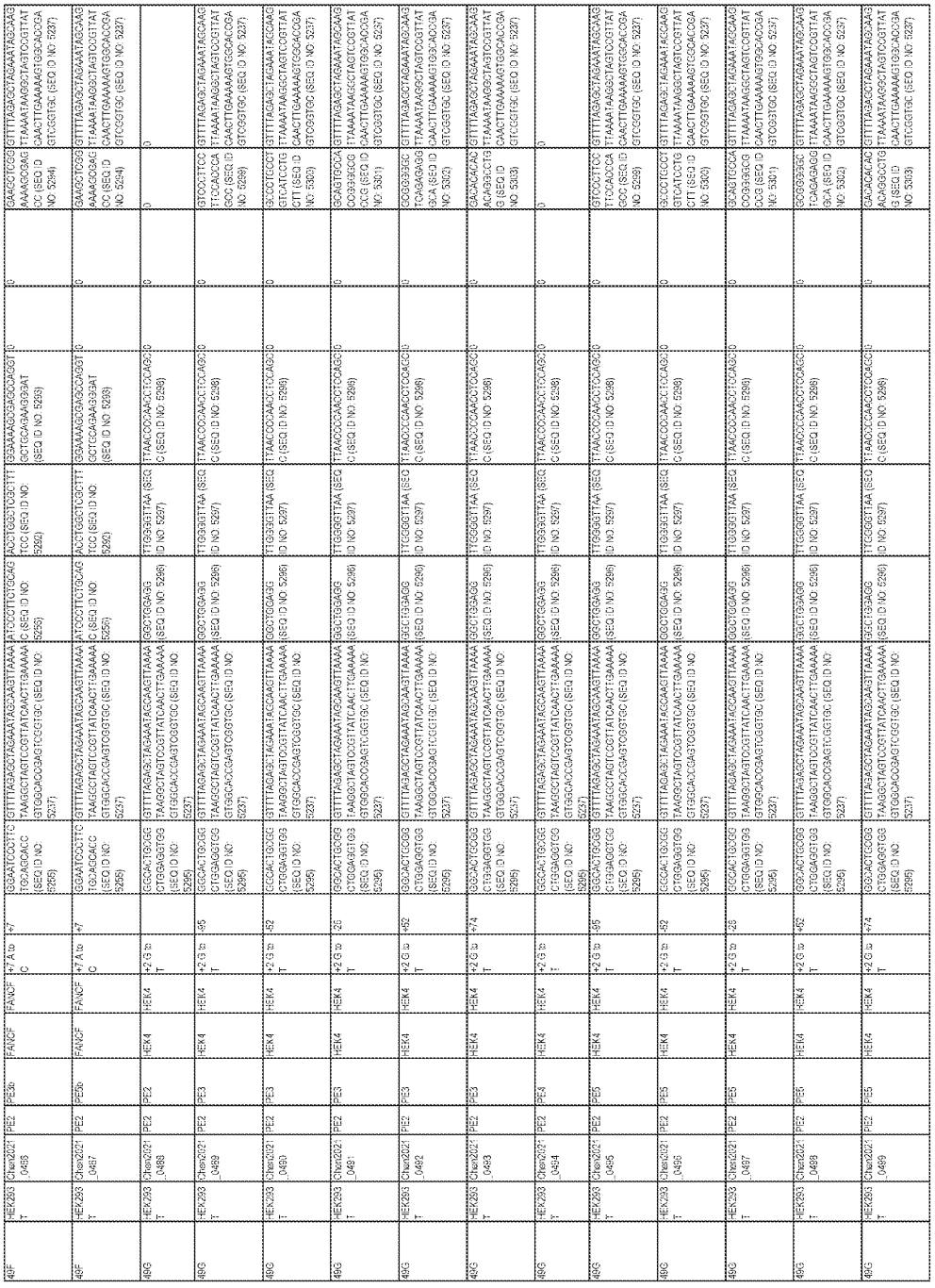
49D	HEK293T	Chen2021_0456	PE2	hMLH1 Δ754-756 (human MLH1dn)	RUNX1	RUNX1	+3 A to C		GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	0	0
49D	HEK293T	Chen2021_0457	PE2	mMLH1 1-757 GS codon (mouse	RUNX1	RUNX1	+3 A to C		GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	0	0
49E	N2A	Chen2021_0458	PE2	Control	Dnmt1	Dnmt1	+5 G to T		GCGGGCTGGAGCTGTTCGCGC (SEQ ID NO: 5272)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CTGGAGCTGTTCG (SEQ ID NO: 5273)	CGCTTGCATCTTGCA (SEQ ID NO: 5274)	TGCAAGATGCAAGCGCGAACAGCTCCAG (SEQ ID NO: 5275)	0	0	0	0
49E	N2A	Chen2021_0459	PE2	hMLH1 Δ754-756 GS codon (human	Dnmt1	Dnmt1	+5 G to T		GCGGGCTGGAGCTGTTCGCGC (SEQ ID NO: 5272)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CTGGAGCTGTTCG (SEQ ID NO: 5273)	CGCTTGCATCTTGCA (SEQ ID NO: 5274)	TGCAAGATGCAAGCGCGAACAGCTCCAG (SEQ ID NO: 5275)	0	0	0	0
49E	N2A	Chen2021_0460	PE2	mMLH1 1-757 GS codon (mouse	Dnmt1	Dnmt1	+5 G to T		GCGGGCTGGAGCTGTTCGCGC (SEQ ID NO: 5272)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CTGGAGCTGTTCG (SEQ ID NO: 5273)	CGCTTGCATCTTGCA (SEQ ID NO: 5274)	TGCAAGATGCAAGCGCGAACAGCTCCAG (SEQ ID NO: 5275)	0	0	0	0
49E	N2A	Chen2021_0461	PE2	Control	Dnmt1	Dnmt1	+5 G to T	+53	GCGGGCTGGAGCTGTTCGCGC (SEQ ID NO: 5272)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CTGGAGCTGTTCG (SEQ ID NO: 5273)	CGCTTGCATCTTGCA (SEQ ID NO: 5274)	TGCAAGATGCAAGCGCGAACAGCTCCAG (SEQ ID NO: 5275)	0	0	GCCGCGCGCGCGAAAAAGCCG (SEQ ID NO: 5276)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
49E	N2A	Chen2021_0462	PE2	hMLH1 Δ754-756 GS codon (human MLH1dn)	Dnmt1	Dnmt1	+5 G to T	+53	GCGGGCTGGAGCTGTTCGCGC (SEQ ID NO: 5272)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CTGGAGCTGTTCG (SEQ ID NO: 5273)	CGCTTGCATCTTGCA (SEQ ID NO: 5274)	TGCAAGATGCAAGCGCGAACAGCTCCAG (SEQ ID NO: 5275)	0	0	GCCGCGCGCGCGAAAAAGCCG (SEQ ID NO: 5276)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
49E	N2A	Chen2021_0463	PE2	mMLH1 1-757 GS codon (mouse MLH1dn)	Dnmt1	Dnmt1	+5 G to T	+53	GCGGGCTGGAGCTGTTCGCGC (SEQ ID NO: 5272)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CTGGAGCTGTTCG (SEQ ID NO: 5273)	CGCTTGCATCTTGCA (SEQ ID NO: 5274)	TGCAAGATGCAAGCGCGAACAGCTCCAG (SEQ ID NO: 5275)	0	0	GCCGCGCGCGCGAAAAAGCCG (SEQ ID NO: 5276)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
49E	N2A	Chen2021_0464	PE2	Control	Chd2	Chd2	+5 G to A		GCGGTAGCTCCCAGAACGGT (SEQ ID NO: 5277)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TAGCTCCCAGAAC (SEQ ID NO: 5278)	GGTGAGCATC (SEQ ID NO: 5279)	GATGCTCACCGTTCTGGGAGCTA (SEQ ID NO: 5280)	0	0	0	0
49E	N2A	Chen2021_0465	PE2	hMLH1 Δ754-756 GS codon (human	Chd2	Chd2	+5 G to A		GCGGTAGCTCCCAGAACGGT (SEQ ID NO: 5277)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TAGCTCCCAGAAC (SEQ ID NO: 5278)	GGTGAGCATC (SEQ ID NO: 5279)	GATGCTCACCGTTCTGGGAGCTA (SEQ ID NO: 5280)	0	0	0	0
49E	N2A	Chen2021_0466	PE2	mMLH1 1-757 GS codon (mouse	Chd2	Chd2	+5 G to A		GCGGTAGCTCCCAGAACGGT (SEQ ID NO: 5277)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TAGCTCCCAGAAC (SEQ ID NO: 5278)	GGTGAGCATC (SEQ ID NO: 5279)	GATGCTCACCGTTCTGGGAGCTA (SEQ ID NO: 5280)	0	0	0	0
49E	N2A	Chen2021_0467	PE2	Control	Chd2	Chd2	+5 G to A	+52	GCGGTAGCTCCCAGAACGGT (SEQ ID NO: 5277)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TAGCTCCCAGAAC (SEQ ID NO: 5278)	GGTGAGCATC (SEQ ID NO: 5279)	GATGCTCACCGTTCTGGGAGCTA (SEQ ID NO: 5280)	0	0	GACCATCAGTATGAGCAGCAT (SEQ ID NO: 5281)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
49E	N2A	Chen2021_0468	PE2	hMLH1 Δ754-756 GS codon (human MLH1dn)	Chd2	Chd2	+5 G to A	+52	GCGGTAGCTCCCAGAACGGT (SEQ ID NO: 5277)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TAGCTCCCAGAAC (SEQ ID NO: 5278)	GGTGAGCATC (SEQ ID NO: 5279)	GATGCTCACCGTTCTGGGAGCTA (SEQ ID NO: 5280)	0	0	GACCATCAGTATGAGCAGCAT (SEQ ID NO: 5281)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
49E	N2A	Chen2021_0469	PE2	mMLH1 1-757 GS codon (mouse MLH1dn)	Chd2	Chd2	+5 G to A	+52	GCGGTAGCTCCCAGAACGGT (SEQ ID NO: 5277)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TAGCTCCCAGAAC (SEQ ID NO: 5278)	GGTGAGCATC (SEQ ID NO: 5279)	GATGCTCACCGTTCTGGGAGCTA (SEQ ID NO: 5280)	0	0	GACCATCAGTATGAGCAGCAT (SEQ ID NO: 5281)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
49E	N2A	Chen2021_0470	PE2	Control	Col12a1	Col12a1	+2 A to C		GTGACTTCCATGGTTCCACAA (SEQ ID NO: 5282)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TTCCATGGTTCCA (SEQ ID NO: 5283)	CCATGGGTCCATT (SEQ ID NO: 5284)	AATGGACCCATGGTGGAACCATGGAA (SEQ ID NO: 5285)	0	0	0	0

【表４３－３５】

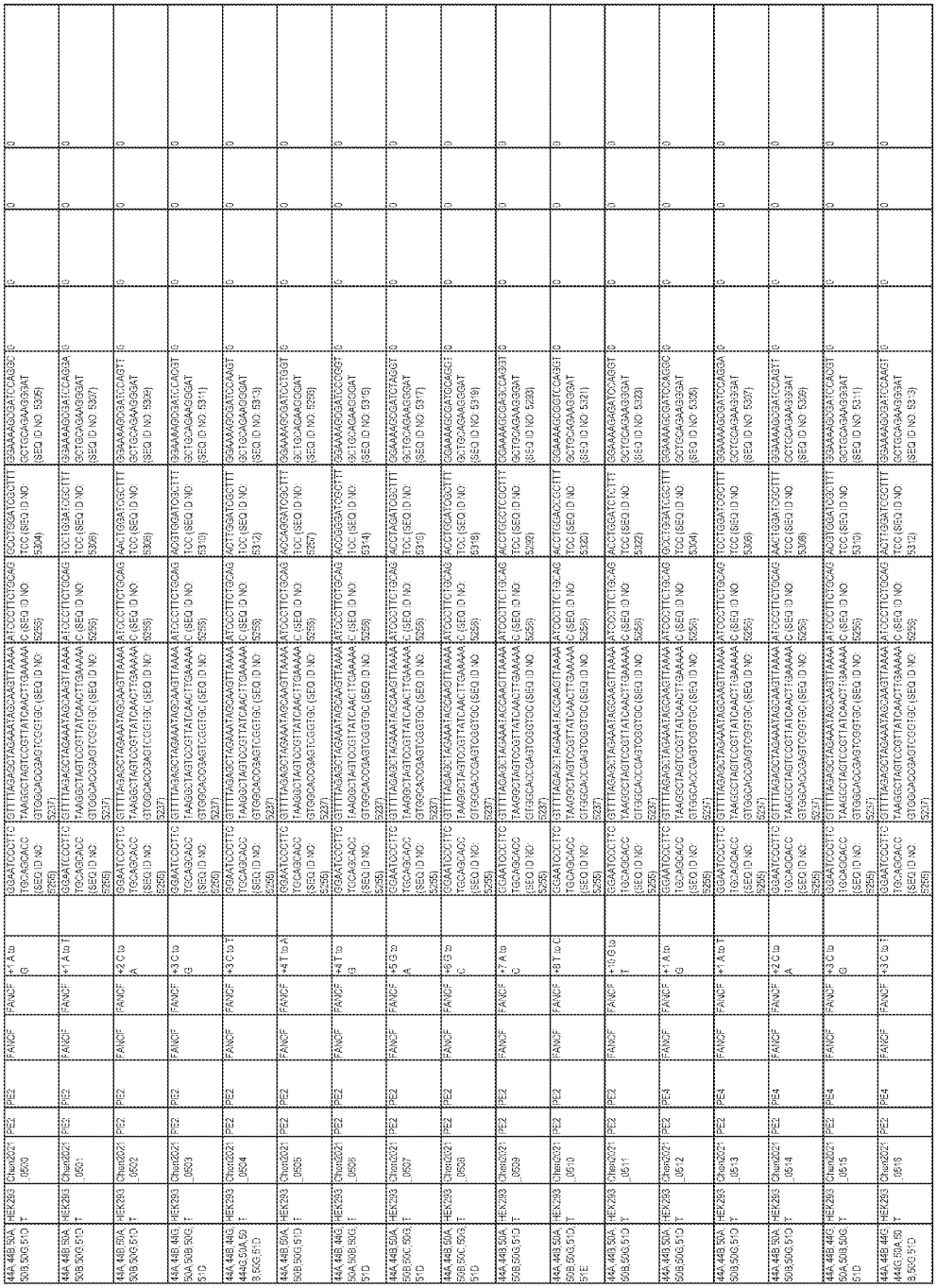


46E	N2A	Chen2021_0471	PE2	hMLH1 Δ754-756 GS codon (human MLH1)	Col12a1	Col12a1	+2 A to C	GTTGACTTCCATGGTTCCATAAAGTTTAAAA	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5232)	TTCCATGGTTCCAA (SEQ ID NO: 5233)	CCATGGGTCCATT (SEQ ID NO: 5234)	AATGGACCCATGGTCCAGA (SEQ ID NO: 5235)	0	0	0
46E	N2A	Chen2021_0472	PE2	mMLH1 1 757 GS codon (mouse MLH1)	Col12a1	Col12a1	+2 A to C	GTTGACTTCCATGGTTCCATAAAGTTTAAAA	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TTCCATGGTTCCAA (SEQ ID NO: 5233)	CCATGGGTCCATT (SEQ ID NO: 5234)	AATGGACCCATGGTCCAGA (SEQ ID NO: 5235)	0	0	0
46E	N2A	Chen2021_0473	PE2	Control	Col12a1	Col12a1	+2 A to C	+44	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TTCCATGGTTCCAA (SEQ ID NO: 5233)	CCATGGGTCCATT (SEQ ID NO: 5234)	AATGGACCCATGGTCCAGA (SEQ ID NO: 5235)	0	CGGTGAGCA (SEQ ID NO: 5289)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
46E	N2A	Chen2021_0474	PE2	hMLH1 Δ754-756 GS codon (human MLH1)	Col12a1	Col12a1	+2 A to C	+44	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TTCCATGGTTCCAA (SEQ ID NO: 5233)	CCATGGGTCCATT (SEQ ID NO: 5234)	AATGGACCCATGGTCCAGA (SEQ ID NO: 5235)	0	GGCTGAGCA (SEQ ID NO: 5290)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
46E	N2A	Chen2021_0475	PE2	mMLH1 1 757 GS codon (mouse MLH1)	Col12a1	Col12a1	+2 A to C	+44	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TTCCATGGTTCCAA (SEQ ID NO: 5233)	CCATGGGTCCATT (SEQ ID NO: 5234)	AATGGACCCATGGTCCAGA (SEQ ID NO: 5235)	0	GGTCCTTTCGTCGAGTGGC (SEQ ID NO: 5291)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
46E	N2A	Chen2021_0476	PE2	Control	Chrom1	Chrom1	+6 G to A	+94	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TTGCCCTTGCGAC (SEQ ID NO: 5238)	TTCAGGAAACGAAGC (SEQ ID NO: 5239)	GCTCCTTTCGTCGAGTGGC (SEQ ID NO: 5291)	0	0	0
46E	N2A	Chen2021_0477	PE2	hMLH1 Δ754-756 GS codon (human MLH1)	Chrom1	Chrom1	+6 G to A	+94	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TTGCCCTTGCGAC (SEQ ID NO: 5238)	TTCAGGAAACGAAGC (SEQ ID NO: 5239)	GCTCCTTTCGTCGAGTGGC (SEQ ID NO: 5291)	0	0	0
46E	N2A	Chen2021_0478	PE2	mMLH1 1 757 GS codon (mouse MLH1)	Chrom1	Chrom1	+6 G to A	+94	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TTGCCCTTGCGAC (SEQ ID NO: 5238)	TTCAGGAAACGAAGC (SEQ ID NO: 5239)	GCTCCTTTCGTCGAGTGGC (SEQ ID NO: 5291)	0	GAAAAAGCTG (SEQ ID NO: 5292)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
46E	N2A	Chen2021_0479	PE2	Control	Chrom1	Chrom1	+6 G to A	+70	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TTGCCCTTGCGAC (SEQ ID NO: 5238)	TTCAGGAAACGAAGC (SEQ ID NO: 5239)	GCTCCTTTCGTCGAGTGGC (SEQ ID NO: 5291)	0	GAAAAAGCTG (SEQ ID NO: 5292)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
46E	N2A	Chen2021_0480	PE2	hMLH1 Δ754-756 GS codon (human MLH1)	Chrom1	Chrom1	+6 G to A	+70	CAGGGTTTGCCGTTGAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TTGCCCTTGCGAC (SEQ ID NO: 5238)	TTCAGGAAACGAAGC (SEQ ID NO: 5239)	GCTCCTTTCGTCGAGTGGC (SEQ ID NO: 5291)	0	GAAAAAGCTG (SEQ ID NO: 5292)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
46E	N2A	Chen2021_0481	PE2	mMLH1 1 757 GS codon (mouse MLH1)	Chrom1	Chrom1	+6 G to A	+70	GAAGGGTTTGCCGTTGAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TTGCCCTTGCGAC (SEQ ID NO: 5238)	TTCAGGAAACGAAGC (SEQ ID NO: 5239)	GCTCCTTTCGTCGAGTGGC (SEQ ID NO: 5291)	0	GAAAAAGCTG (SEQ ID NO: 5292)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
46F	HEK293T	Chen2021_0482	PE2	FANCF	Chrom1	FANCF	+7 A to C	+48	GGAATCCGTTCTTCGCAGCAGCTGCTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5236)	TTGCCCTTGCGAC (SEQ ID NO: 5238)	TTCAGGAAACGAAGC (SEQ ID NO: 5239)	AGCCTTCGTCGAGTGGC (SEQ ID NO: 5293)	0	0	0
46F	HEK293T	Chen2021_0483	PE2	FANCF	Chrom1	FANCF	+7 A to C	+48	GGAATCCGTTCTTCGCAGCAGCTGCTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5236)	TTGCCCTTGCGAC (SEQ ID NO: 5238)	TTCAGGAAACGAAGC (SEQ ID NO: 5239)	AGCCTTCGTCGAGTGGC (SEQ ID NO: 5293)	0	0	0
46F	HEK293T	Chen2021_0484	PE3	FANCF	Chrom1	FANCF	+7 A to C	+48	GGAATCCGTTCTTCGCAGCAGCTGCTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5236)	TTGCCCTTGCGAC (SEQ ID NO: 5238)	TTCAGGAAACGAAGC (SEQ ID NO: 5239)	AGCCTTCGTCGAGTGGC (SEQ ID NO: 5293)	0	GGGGTCCCA (SEQ ID NO: 5294)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
46F	HEK293T	Chen2021_0485	PE2	FANCF	Chrom1	FANCF	+7 A to C	+48	GGAATCCGTTCTTCGCAGCAGCTGCTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5236)	TTGCCCTTGCGAC (SEQ ID NO: 5238)	TTCAGGAAACGAAGC (SEQ ID NO: 5239)	AGCCTTCGTCGAGTGGC (SEQ ID NO: 5293)	0	GGGGGTCCCA (SEQ ID NO: 5294)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)

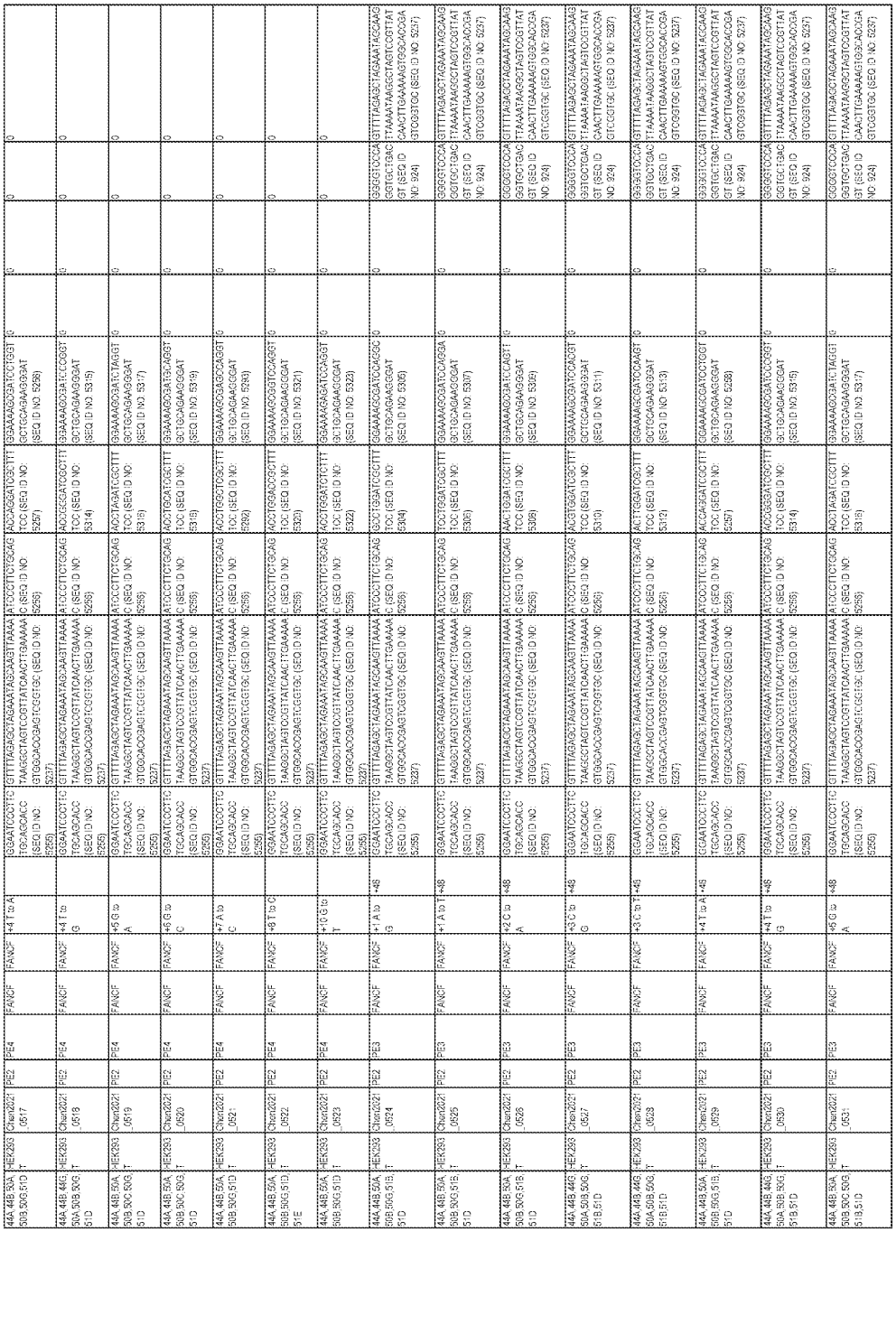
【表４３－３６】



【表４３－３７】



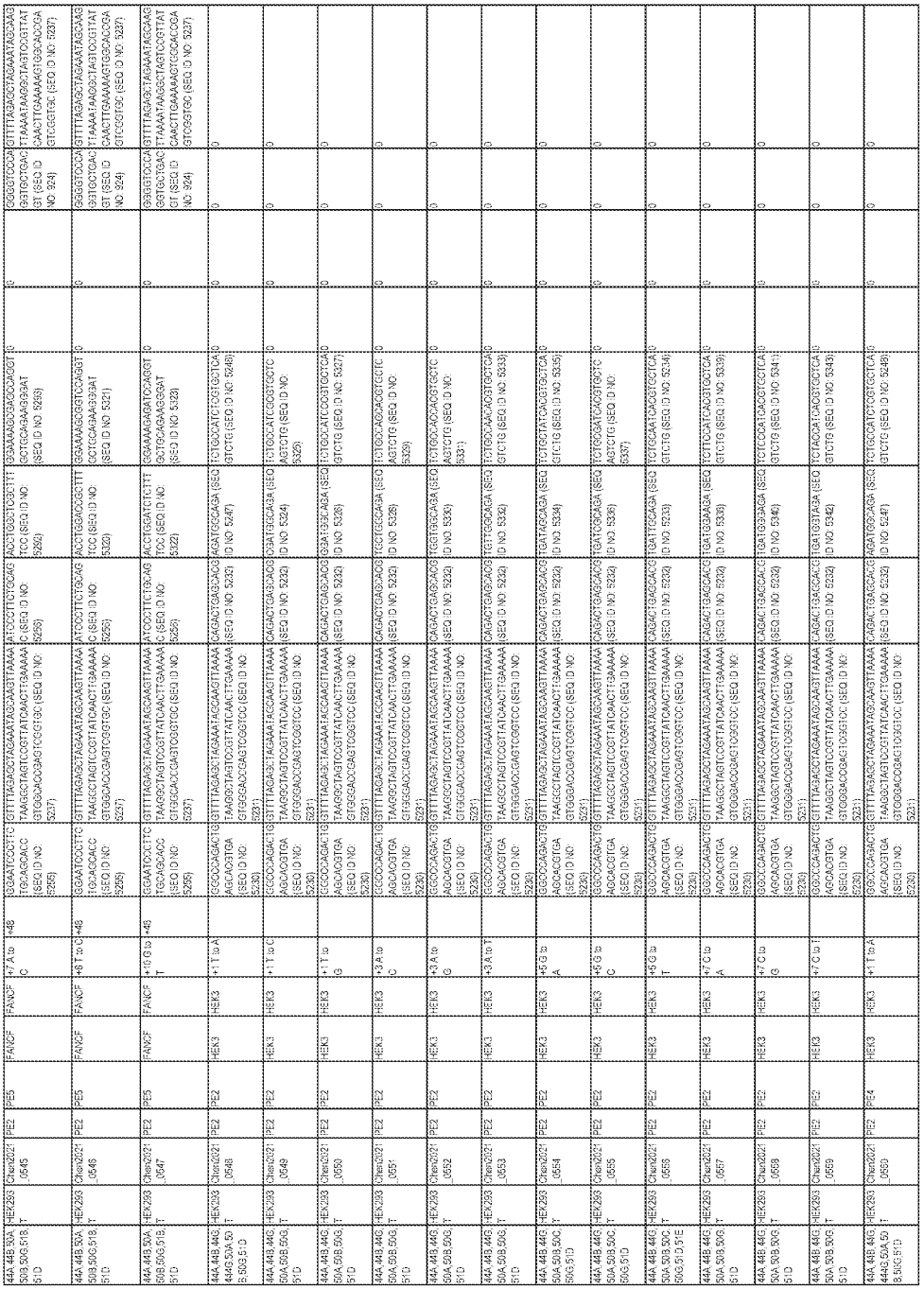
【表４３－３８】



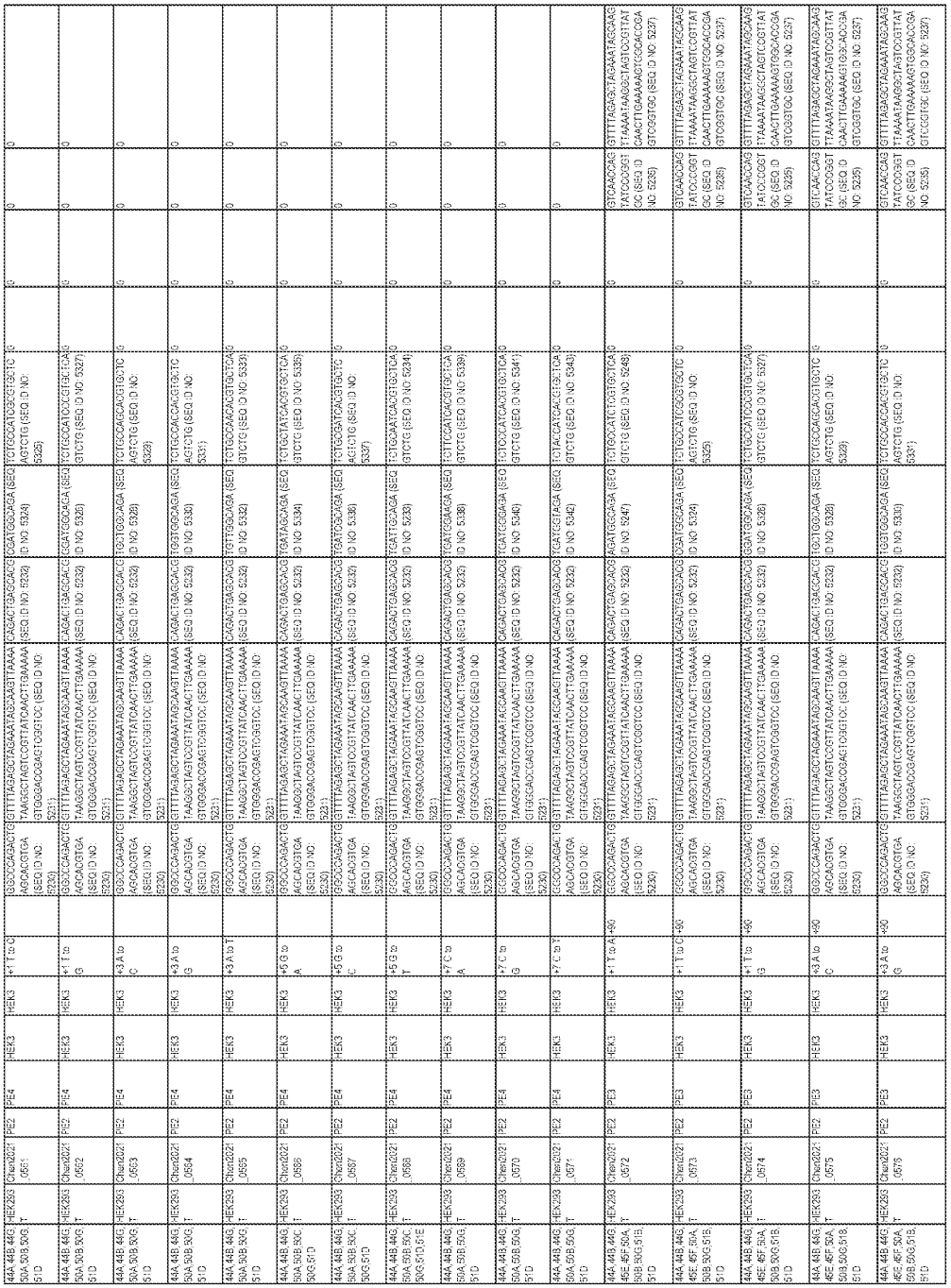
【表４３－３９】

44A,44B,50A,50B,50G,51B,51D	HEK293T	Chen2021_0532	PE2	PE3	FANCF	FANCF	+6 G to C	+48	GGAATCCCTTC TGCAGCACC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATCCCTTCTGCAG C (SEQ ID NO: 5256)	ACCTGGATCGCTTT TCC (SEQ ID NO: 5318)	GGAAAAGGCGAATCCAGGT GCTGCAGAAGGGAT (SEQ ID NO: 5319)	0		GGGGGTCCCA GGTGCTGAC GT (SEQ ID NO: 924)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,50A,50B,50G,51B,51D	HEK293T	Chen2021_0533	PE2	PE3	FANCF	FANCF	+7 A to C	+48	GGAATCCCTTC TGCAGCACC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATCCCTTCTGCAG C (SEQ ID NO: 5256)	ACCTGGCTCGCTTT TCC (SEQ ID NO: 5292)	GGAAAAGGCGAGCCAGGT GCTGCAGAAGGGAT (SEQ ID NO: 5293)	0		GGGGGTCCCA GGTGCTGAC GT (SEQ ID NO: 924)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,50A,50B,50G,51B,51D	HEK293T	Chen2021_0534	PE2	PE3	FANCF	FANCF	+10 T to C	+48	GGAATCCCTTC TGCAGCACC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATCCCTTCTGCAG C (SEQ ID NO: 5256)	ACCTGGCGACCGCTTT TCC (SEQ ID NO: 5320)	GGAAAAGGCGGTCCAGGT GCTGCAGAAGGGAT (SEQ ID NO: 5321)	0		GGGGGTCCCA GGTGCTGAC GT (SEQ ID NO: 924)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,50A,50B,50G,51B,51D	HEK293T	Chen2021_0535	PE2	PE3	FANCF	FANCF	+10 G to T	+48	CGAATCCCTTC TGCAGCACC (SEQ ID NO: 5256)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATCCCTTCTGCAG C (SEQ ID NO: 5256)	ACCTGCATCTCTTT TCC (SEQ ID NO: 5322)	CGAAAACAGATCCAGGT GCTGCAGAAGGGAT (SEQ ID NO: 5323)	0		GGGGGTCCCA GGTGCTGAC GT (SEQ ID NO: 924)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,50A,50B,50G,51B,51D	HEK293T	Chen2021_0536	PE2	PE5	FANCF	FANCF	+1 A to G	+48	GGGAATCCCTTC TGCAGCACC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATCCCTTCTGCAG C (SEQ ID NO: 5256)	GCCCTGGATCGCTTT TCC (SEQ ID NO: 5324)	GGAAAAGGCGATCCAGGC GCTGCAGAAGGGAT (SEQ ID NO: 5325)	0		GGGGGTCCCA GGTGCTGAC GT (SEQ ID NO: 924)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,50A,50B,50G,51B,51D	HEK293T	Chen2021_0537	PE2	PE5	FANCF	FANCF	+1 A to T	+48	GGGAATCCCTTC TGCAGCACC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATCCCTTCTGCAG C (SEQ ID NO: 5256)	TCCTGGATCGCTTT TCC (SEQ ID NO: 5306)	GGAAAAGGCGATCCAGTA GCTGCAGAAGGGAT (SEQ ID NO: 5307)	0		GGGGGTCCCA GGTGCTGAC GT (SEQ ID NO: 924)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,50A,50B,50G,51B,51D	HEK293T	Chen2021_0538	PE2	PE5	FANCF	FANCF	+2 C to A	+48	GGAATCCCTTC TGCAGCACC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATCCCTTCTGCAG C (SEQ ID NO: 5256)	AACTGGATCGCTTT TCC (SEQ ID NO: 5308)	GGAAAAGGCGAATCCAGTT GCTGCAGAAGGGAT (SEQ ID NO: 5309)	0		GGGGGTCCCA GGTGCTGAC GT (SEQ ID NO: 924)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,44G,50A,50B,50G,51B,51D	HEK293T	Chen2021_0539	PE2	PE5	FANCF	FANCF	+3 C to G	+48	GGAATCCCTTC TGCAGCACC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATCCCTTCTGCAG C (SEQ ID NO: 5256)	ACGTGGATCGCTTT TCC (SEQ ID NO: 5310)	GGAAAAGGCGATCCACGT GCTGCAGAAGGGAT (SEQ ID NO: 5311)	0		GGGGGTCCCA GGTGCTGAC GT (SEQ ID NO: 924)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,44G,50A,50B,50G,51B,51D	HEK293T	Chen2021_0540	PE2	PE5	FANCF	FANCF	+3 C to T	+48	GGAATCCCTTC TGCAGCACC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATCCCTTCTGCAG C (SEQ ID NO: 5256)	ACTTGGATCGCTTT TCC (SEQ ID NO: 5312)	GGAAAAGGCGATCCAAGT GCTGCAGAAGGGAT (SEQ ID NO: 5313)	0		GGGGGTCCCA GGTGCTGAC GT (SEQ ID NO: 924)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,50A,50B,50G,51B,51D	HEK293T	Chen2021_0541	PE2	PE5	FANCF	FANCF	+4 T to A	+48	GGGAATCCCTTC TGCAGCACC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATCCCTTCTGCAG C (SEQ ID NO: 5256)	ACGAGGATCGCTTT TCC (SEQ ID NO: 5257)	GGAAAAGGCGATCCTGGT GCTGCAGAAGGGAT (SEQ ID NO: 5258)	0		GGGGGTCCCA GGTGCTGAC GT (SEQ ID NO: 924)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,44G,50A,50B,50G,51B,51D	HEK293T	Chen2021_0542	PE2	PE5	FANCF	FANCF	+4 T to G	+48	GGGAATCCCTTC TGCAGCACC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATCCCTTCTGCAG C (SEQ ID NO: 5256)	ACCGGGATCGCTTT TCC (SEQ ID NO: 5314)	GGAAAAGGCGATCCCGGT GCTGCAGAAGGGAT (SEQ ID NO: 5315)	0		GGGGGTCCCA GGTGCTGAC GT (SEQ ID NO: 924)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,50A,50B,50G,51B,51D	HEK293T	Chen2021_0543	PE2	PE5	FANCF	FANCF	+5 G to A	+48	GGGAATCCCTTC TGCAGCACC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATCCCTTCTGCAG C (SEQ ID NO: 5256)	AACTAGATCCGCTTT TCC (SEQ ID NO: 5316)	GGAAAAGGCGATCTAGGT GCTGCAGAAGGGAT (SEQ ID NO: 5317)	0		CGGGGTCCCA GGTGCTGAC GT (SEQ ID NO: 924)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,50A,50B,50G,51B,51D	HEK293T	Chen2021_0544	PE2	PE5	FANCF	FANCF	+6 G to C	+48	GGGAATCCCTTC TGCAGCACC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATCCCTTCTGCAG C (SEQ ID NO: 5256)	ACCTGCATCGCTTT TCC (SEQ ID NO: 5318)	GGAAAAGCGCATCCAGGT GCTGCAGAAGGGAT (SEQ ID NO: 5319)	0		GGGGGTCCCA GGTGCTGAC GT (SEQ ID NO: 924)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)

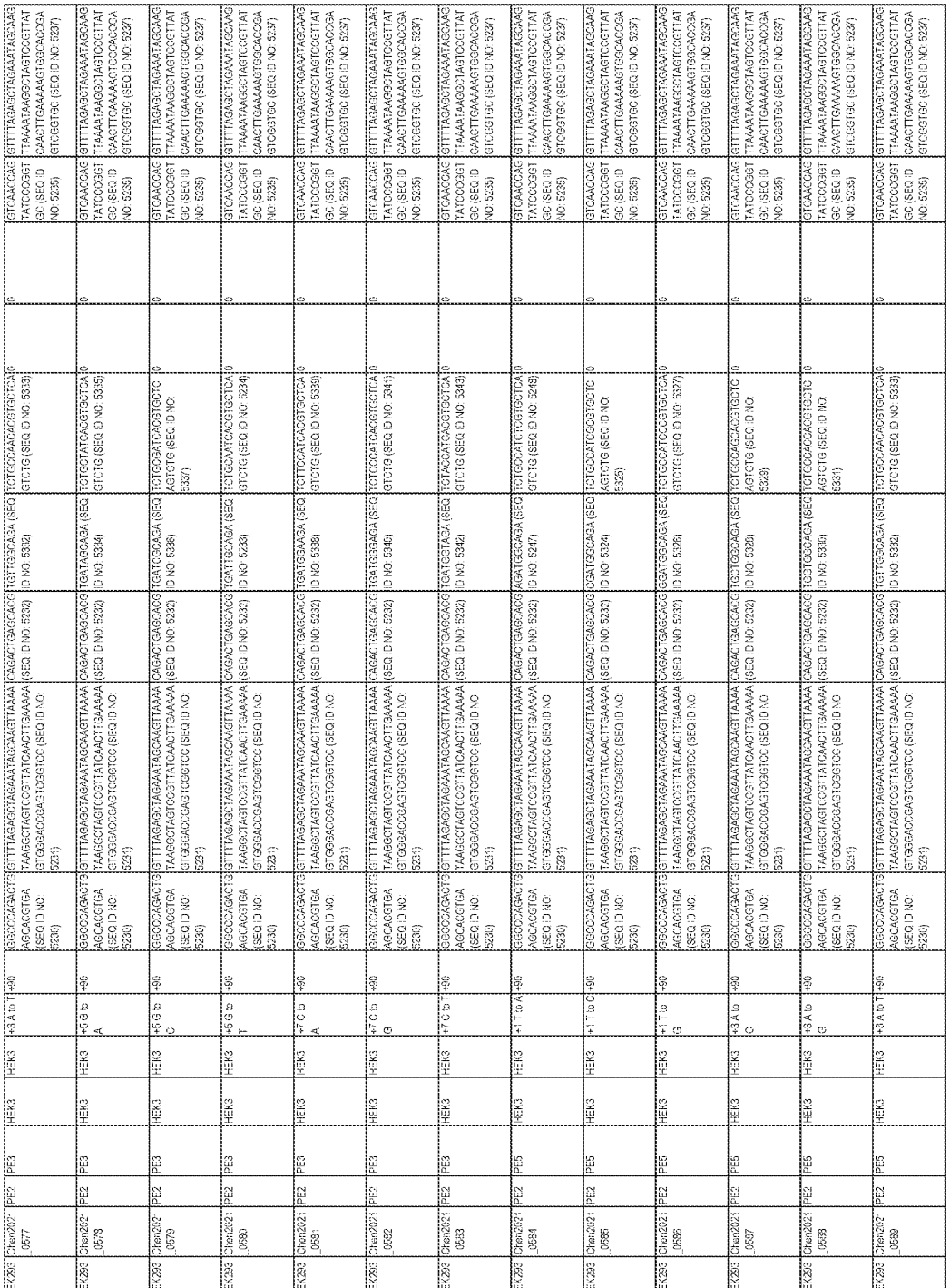
【表４３－４０】



【表４３－４１】



【表４３－４２】



【表４３－４３】

44A,44B,44G,45E,45F,50A,50B,50C,50G,51B,51D	HEK293T	Chen2021_0590	PE2	PE5	HEK3	HEK3	+5 G to A	+90	GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATAGCAGA (SEQ ID NO: 5334)	TCTGCTATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5335)	0	0	GTCAACCAGTATCCCGGTGC (SEQ ID NO: 5235)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,44G,45E,45F,50A,50B,50C,50G,51B,51D	HEK293T	Chen2021_0591	PE2	PE5	HEK3	HEK3	+5 G to C	+90	GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATCGCAGA (SEQ ID NO: 5336)	TCTGCGATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5337)	0	0	GTCAACCAGTATCCCGGTGC (SEQ ID NO: 5235)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,44G,45E,45F,50A,50B,50C,50G,51B,51D	HEK293T	Chen2021_0592	PE2	PE5	HEK3	HEK3	+5 G to T	+90	GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	GTCAACCAGTATCCCGGTGC (SEQ ID NO: 5235)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,44G,45E,45F,50A,50B,50G,51B,51D	HEK293T	Chen2021_0593	PE2	PE5	HEK3	HEK3	+7 C to A	+90	GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATGGAAGA (SEQ ID NO: 5338)	TCTTCCATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5339)	0	0	GTCAACCAGTATCCCGGTGC (SEQ ID NO: 5235)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,44G,45E,45F,50A,50B,50G,51B,51D	HEK293T	Chen2021_0594	PE2	PE5	HEK3	HEK3	+7 C to G	+90	GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATGGGAGA (SEQ ID NO: 5340)	TCTCCCATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5341)	0	0	GTCAACCAGTATCCCGGTGC (SEQ ID NO: 5235)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,44G,45E,45F,50A,50B,50G,51B,51D	HEK293T	Chen2021_0595	PE2	PE5	HEK3	HEK3	+7 C to T	+90	GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATGGTAGA (SEQ ID NO: 5342)	TCTACCATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5343)	0	0	GTCAACCAGTATCCCGGTGC (SEQ ID NO: 5235)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,444G,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0596	PE2	PE2	EMX1	EMX1	+2 A to C		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GCAGGGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5344)	GTGATGGGAGCCCTGCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5345)	0	0	0	0
44A,44B,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0597	PE2	PE2	EMX1	EMX1	+2 A to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GTAGGGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5346)	GTGATGGGAGCCCTACTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5347)	0	0	0	0
44A,44B,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0598	PE2	PE2	EMX1	EMX1	+3 A to G		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAGGGGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5348)	GTGATGGGAGCCCCTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5349)	0	0	0	0
44A,44B,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0599	PE2	PE2	EMX1	EMX1	+4 G to C		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAACGGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5350)	GTGATGGGAGCCGTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5351)	0	0	0	0
44A,44B,50A,50B,50C,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0600	PE2	PE2	EMX1	EMX1	+5 G to A		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGAGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5249)	GTGATGGGAGCTCTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5250)	0	0	0	0
44A,44B,50A,50B,50C,50G,51D,51E	HEK293T	Chen2021_0601	PE2	PE2	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0
44A,44B,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0602	PE2	PE2	EMX1	EMX1	+7 C to A		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGGGATCCCATCAC (SEQ ID NO: 5352)	GTGATGGGATCCCTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5353)	0	0	0	0
44A,44B,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0603	PE2	PE2	EMX1	EMX1	+8 T to A		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGGGCACCCATCAC (SEQ ID NO: 5354)	GTGATGGGTGCCCTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5355)	0	0	0	0
44A,44B,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0604	PE2	PE2	EMX1	EMX1	+8 T to C		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGGGCCCCCATCAC (SEQ ID NO: 5356)	GTGATGGGGGCCCTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5357)	0	0	0	0

【表４３－４４】

44A,44B,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0605	PE2	PE2	EMX1	EMX1	+8 T to G		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGGGCGCCCATCAC (SEQ ID NO: 5358)	GTGATGGGCGCCCTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5359)	0	0	0	0
44A,44B,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0606	PE2	PE2	EMX1	EMX1	+9 C to G		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGGGCTGCCATCAC (SEQ ID NO: 5360)	GTGATGGCAGCCCTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5361)	0	0	0	0
44A,44B,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0607	PE2	PE2	EMX1	EMX1	+9 C to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGGGCTTCCATCAC (SEQ ID NO: 5362)	GTGATGGAAGCCCTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5363)	0	0	0	0
44A,44B,444G,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0608	PE2	PE4	EMX1	EMX1	+2 A to C		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GCAGGGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5344)	GTGATGGGAGCCCTGCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5345)	0	0	0	0
44A,44B,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0609	PE2	PE4	EMX1	EMX1	+2 A to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GTAGGGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5346)	GTGATGGGAGCCCTACTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5347)	0	0	0	0
44A,44B,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0610	PE2	PE4	EMX1	EMX1	+3 A to G		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAGGGGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5348)	GTGATGGGAGCCCCTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5349)	0	0	0	0
44A,44B,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0611	PE2	PE4	EMX1	EMX1	+4 G to C		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAACGGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5350)	GTGATGGGAGCCGTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5351)	0	0	0	0
44A,44B,50A,50B,50C,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0612	PE2	PE4	EMX1	EMX1	+5 G to A		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGAGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5249)	GTGATGGGAGCTCTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5250)	0	0	0	0
44A,44B,50A,50B,50C,50G,51D,51E	HEK293T	Chen2021_0613	PE2	PE4	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0
44A,44B,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0614	PE2	PE4	EMX1	EMX1	+7 C to A		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGGGATCCCATCAC (SEQ ID NO: 5352)	GTGATGGGATCCCTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5353)	0	0	0	0
44A,44B,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0615	PE2	PE4	EMX1	EMX1	+8 T to A		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGGGCACCCATCAC (SEQ ID NO: 5354)	GTGATGGGTGCCCTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5355)	0	0	0	0
44A,44B,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0616	PE2	PE4	EMX1	EMX1	+8 T to C		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGGGCCCCCATCAC (SEQ ID NO: 5356)	GTGATGGGGGCCCTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5357)	0	0	0	0
44A,44B,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0617	PE2	PE4	EMX1	EMX1	+8 T to G		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGGGCGCCCATCAC (SEQ ID NO: 5358)	GTGATGGGCGCCCTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5359)	0	0	0	0
44A,44B,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0618	PE2	PE4	EMX1	EMX1	+9 C to G		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGGGCTGCCATCAC (SEQ ID NO: 5360)	GTGATGGCAGCCCTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5361)	0	0	0	0
44A,44B,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0619	PE2	PE4	EMX1	EMX1	+9 C to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGGGCTTCCATCAC (SEQ ID NO: 5362)	GTGATGGAAGCCCTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5363)	0	0	0	0
44A,44B,45E,45F,50A,50B,50G,51B,51D	HEK293T	Chen2021_0620	PE2	PE3	EMX1	EMX1	+2 A to C	-57	GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GCAGGGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5344)	GTGATGGGAGCCCTGCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5345)	0	0	GCCGTTTGTACTTTGTCCTC (SEQ ID NO: 5241)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)

【表４３－４５】

44A,44B,45E,45F,50A,50B,50G,51B,51D	HEK293T	Chen2021_0621	PE2	PE3	EMX1	EMX1	+2 A to T	-57	GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GTAGGGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5346)	GTGATGGGAGCCCTACTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5347)	0	0	GCCGTTTGTACTTTGTCCTC (SEQ ID NO: 5241)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,45E,45F,50A,50B,50G,51B,51D	HEK293T	Chen2021_0622	PE2	PE3	EMX1	EMX1	+3 A to G	-57	GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAGGGGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5348)	GTGATGGGAGCCCCTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5349)	0	0	GCCGTTTGTACTTTGTCCTC (SEQ ID NO: 5241)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,45E,45F,50A,50B,50G,51B,51D	HEK293T	Chen2021_0623	PE2	PE3	EMX1	EMX1	+4 G to C	-57	GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAACGGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5350)	GTGATGGGAGCCGTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5351)	0	0	GCCGTTTGTACTTTGTCCTC (SEQ ID NO: 5241)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,45E,45F,50A,50B,50C,50G,51B,51D	HEK293T	Chen2021_0624	PE2	PE3	EMX1	EMX1	+5 G to A	-57	GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGAGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5249)	GTGATGGGAGCTCTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5250)	0	0	GCCGTTTGTACTTTGTCCTC (SEQ ID NO: 5241)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,45E,45F,50A,50B,50C,50G,51B,51D	HEK293T	Chen2021_0625	PE2	PE3	EMX1	EMX1	+5 G to T	-57	GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	GCCGTTTGTACTTTGTCCTC (SEQ ID NO: 5241)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,45E,45F,50A,50B,50G,51B,51D	HEK293T	Chen2021_0626	PE2	PE3	EMX1	EMX1	+7 C to A	-57	GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGGGATCCCATCAC (SEQ ID NO: 5352)	GTGATGGGATCCCTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5353)	0	0	GCCGTTTGTACTTTGTCCTC (SEQ ID NO: 5241)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,45E,45F,50A,50B,50G,51B,51D	HEK293T	Chen2021_0627	PE2	PE3	EMX1	EMX1	+8 T to A	-57	GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGGGCACCCATCAC (SEQ ID NO: 5354)	GTGATGGGTGCCCTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5355)	0	0	GCCGTTTGTACTTTGTCCTC (SEQ ID NO: 5241)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,45E,45F,50A,50B,50G,51B,51D	HEK293T	Chen2021_0628	PE2	PE3	EMX1	EMX1	+8 T to C	-57	GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGGGCCCCCATCAC (SEQ ID NO: 5356)	GTGATGGGGGCCCTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5357)	0	0	GCCGTTTGTACTTTGTCCTC (SEQ ID NO: 5241)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,45E,45F,50A,50B,50G,51B,51D	HEK293T	Chen2021_0629	PE2	PE3	EMX1	EMX1	+8 T to G	-57	GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGGGCGCCCATCAC (SEQ ID NO: 5358)	GTGATGGGCGCCCTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5359)	0	0	GCCGTTTGTACTTTGTCCTC (SEQ ID NO: 5241)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,45E,45F,50A,50B,50G,51B,51D	HEK293T	Chen2021_0630	PE2	PE3	EMX1	EMX1	+9 C to G	-57	GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGGGCTGCCATCAC (SEQ ID NO: 5360)	GTGATGGCAGCCCTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5361)	0	0	GCCGTTTGTACTTTGTCCTC (SEQ ID NO: 5241)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,45E,45F,50A,50B,50G,51B,51D	HEK293T	Chen2021_0631	PE2	PE3	EMX1	EMX1	+9 C to T	-57	GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGGGCTTCCATCAC (SEQ ID NO: 5362)	GTGATGGAAGCCCTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5363)	0	0	GCCGTTTGTACTTTGTCCTC (SEQ ID NO: 5241)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,45E,45F,50A,50B,50G,51B,51D	HEK293T	Chen2021_0632	PE2	PE5	EMX1	EMX1	+2 A to C	-57	GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GCAGGGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5344)	GTGATGGGAGCCCTGCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5345)	0	0	GCCGTTTGTACTTTGTCCTC (SEQ ID NO: 5241)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,45E,45F,50A,50B,50G,51B,51D	HEK293T	Chen2021_0633	PE2	PE5	EMX1	EMX1	+2 A to T	-57	GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GTAGGGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5346)	GTGATGGGAGCCCTACTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5347)	0	0	GCCGTTTGTACTTTGTCCTC (SEQ ID NO: 5241)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)

【表４３－４６】

44A,44B,45E,45F,50A,50B,50G,51B,51D	HEK293T	Chen2021_0634	PE2	PE5	EMX1	EMX1	+3 A to G	-57	GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAGGGGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5348)	GTGATGGGAGCCCCTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5349)	0	0	GCCGTTTGTACTTTGTCCTC (SEQ ID NO: 5241)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,45E,45F,50A,50B,50G,51B,51D	HEK293T	Chen2021_0635	PE2	PE5	EMX1	EMX1	+4 G to C	-57	GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAACGGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5350)	GTGATGGGAGCCGTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5351)	0	0	GCCGTTTGTACTTTGTCCTC (SEQ ID NO: 5241)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,45E,45F,50A,50B,50C,50G,51B,51D	HEK293T	Chen2021_0636	PE2	PE5	EMX1	EMX1	+5 G to A	-57	GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGAGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5249)	GTGATGGGAGCTCTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5250)	0	0	GCCGTTTGTACTTTGTCCTC (SEQ ID NO: 5241)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,45E,45F,50A,50B,50C,50G,51B,51D	HEK293T	Chen2021_0637	PE2	PE5	EMX1	EMX1	+5 G to T	-57	GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	GCCGTTTGTACTTTGTCCTC (SEQ ID NO: 5241)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,45E,45F,50A,50B,50G,51B,51D	HEK293T	Chen2021_0638	PE2	PE5	EMX1	EMX1	+7 C to A	-57	GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGGGATCCCATCAC (SEQ ID NO: 5352)	GTGATGGGATCCCTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5353)	0	0	GCCGTTTGTACTTTGTCCTC (SEQ ID NO: 5241)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,45E,45F,50A,50B,50G,51B,51D	HEK293T	Chen2021_0639	PE2	PE5	EMX1	EMX1	+8 T to A	-57	GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGGGCACCCATCAC (SEQ ID NO: 5354)	GTGATGGGTGCCCTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5355)	0	0	GCCGTTTGTACTTTGTCCTC (SEQ ID NO: 5241)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,45E,45F,50A,50B,50G,51B,51D	HEK293T	Chen2021_0640	PE2	PE5	EMX1	EMX1	+8 T to C	-57	GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGGGCCCCCATCAC (SEQ ID NO: 5356)	GTGATGGGGGCCCTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5357)	0	0	GCCGTTTGTACTTTGTCCTC (SEQ ID NO: 5241)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,45E,45F,50A,50B,50G,51B,51D	HEK293T	Chen2021_0641	PE2	PE5	EMX1	EMX1	+8 T to G	-57	GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGGGCGCCCATCAC (SEQ ID NO: 5358)	GTGATGGGCGCCCTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5359)	0	0	GCCGTTTGTACTTTGTCCTC (SEQ ID NO: 5241)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,45E,45F,50A,50B,50G,51B,51D	HEK293T	Chen2021_0642	PE2	PE5	EMX1	EMX1	+9 C to G	-57	GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGGGCTGCCATCAC (SEQ ID NO: 5360)	GTGATGGCAGCCCTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5361)	0	0	GCCGTTTGTACTTTGTCCTC (SEQ ID NO: 5241)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,45E,45F,50A,50B,50G,51B,51D	HEK293T	Chen2021_0643	PE2	PE5	EMX1	EMX1	+9 C to T	-57	GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGGGCTTCCATCAC (SEQ ID NO: 5362)	GTGATGGAAGCCCTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5363)	0	0	GCCGTTTGTACTTTGTCCTC (SEQ ID NO: 5241)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0644	PE2	PE2	RNF2	RNF2	+1 C to A		GTCATCTTAGTCATTACCTG (SEQ ID NO: 5251)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTAC (SEQ ID NO: 5252)	ATGAGGTGTTCGTT (SEQ ID NO: 5364)	AACGAACACCTCATGTAATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5365)	0	0	0	0
44A,44B,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0645	PE2	PE2	RNF2	RNF2	+1 C to G		GTCATCTTAGTCATTACCTG (SEQ ID NO: 5251)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTAC (SEQ ID NO: 5252)	GTGAGGTGTTCGTT (SEQ ID NO: 5366)	AACGAACACCTCACGTAATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5367)	0	0	0	0
44A,44B,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0646	PE2	PE2	RNF2	RNF2	+1 C to T		GTCATCTTAGTCATTACCTG (SEQ ID NO: 5251)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTAC (SEQ ID NO: 5252)	TTGAGGTGTTCGTT (SEQ ID NO: 5253)	AACGAACACCTCAAGTAATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5254)	0	0	0	0
44A,44B,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0647	PE2	PE2	RNF2	RNF2	+2 T to A		GTCATCTTAGTCATTACCTG (SEQ ID NO: 5251)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTAC (SEQ ID NO: 5252)	CAGAGGTGTTCGTT (SEQ ID NO: 5368)	AACGAACACCTCTGGTAATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5369)	0	0	0	0

【表４３－４７】

44A,44B,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0648	PE2	PE2	RNF2	RNF2	+2 T to G		GTCATCTTAGTCATTACCTG (SEQ ID NO: 5251)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTAC (SEQ ID NO: 5252)	CGGAGGTGTTCGTT (SEQ ID NO: 5370)	AACGAACACCTCCGGTAATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5371)	0	0	0	0
44A,44B,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0649	PE2	PE2	RNF2	RNF2	+3 G to C		GTCATCTTAGTCATTACCTG (SEQ ID NO: 5251)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTAC (SEQ ID NO: 5252)	CTCAGGTGTTCGTT (SEQ ID NO: 5372)	AACGAACACCTGAGGTAATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5373)	0	0	0	0
44A,44B,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0650	PE2	PE2	RNF2	RNF2	+4 A to C		GTCATCTTAGTCATTACCTG (SEQ ID NO: 5251)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTAC (SEQ ID NO: 5252)	CTGCGGTGTTCGTT (SEQ ID NO: 5374)	AACGAACACCGCAGGTAATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5375)	0	0	0	0
44A,44B,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0651	PE2	PE2	RNF2	RNF2	+4 A to G		GTCATCTTAGTCATTACCTG (SEQ ID NO: 5251)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTAC (SEQ ID NO: 5252)	CTGGGGTGTTCGTT (SEQ ID NO: 5376)	AACGAACACCCCAGGTAATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5377)	0	0	0	0
44A,44B,44G,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0652	PE2	PE2	RNF2	RNF2	+4 A to T		GTCATCTTAGTCATTACCTG (SEQ ID NO: 5251)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTAC (SEQ ID NO: 5252)	CTGTGGTGTTCGTT (SEQ ID NO: 5378)	AACGAACACCACAGGTAATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5379)	0	0	0	0
44A,44B,50A,50B,50C,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0653	PE2	PE2	RNF2	RNF2	+5 G to T		GTCATCTTAGTCATTACCTG (SEQ ID NO: 5251)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTAC (SEQ ID NO: 5252)	CTGATGTGTTCGTT (SEQ ID NO: 5380)	AACGAACACATCAGGTAATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5381)	0	0	0	0
44A,44B,44G,50A,50B,50C,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0654	PE2	PE2	RNF2	RNF2	+6 G to A		GTCATCTTAGTCATTACCTG (SEQ ID NO: 5251)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTAC (SEQ ID NO: 5252)	CTGAGATGTTCGTT (SEQ ID NO: 5382)	AACGAACATCTCAGGTAATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5383)	0	0	0	0
44A,44B,44G,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0655	PE2	PE2	RNF2	RNF2	+7 T to C		GTCATCTTAGTCATTACCTG (SEQ ID NO: 5251)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTAC (SEQ ID NO: 5252)	CTGAGGCGTTCGTT (SEQ ID NO: 5384)	AACGAACGCCTCAGGTAATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5385)	0	0	0	0
44A,44B,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0656	PE2	PE4	RNF2	RNF2	+1 C to A		GTCATCTTAGTCATTACCTG (SEQ ID NO: 5251)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTAC (SEQ ID NO: 5252)	ATGAGGTGTTCGTT (SEQ ID NO: 5364)	AACGAACACCTCATGTAATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5365)	0	0	0	0
44A,44B,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0657	PE2	PE4	RNF2	RNF2	+1 C to G		GTCATCTTAGTCATTACCTG (SEQ ID NO: 5251)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTAC (SEQ ID NO: 5252)	GTGAGGTGTTCGTT (SEQ ID NO: 5366)	AACGAACACCTCACGTAATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5367)	0	0	0	0
44A,44B,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0658	PE2	PE4	RNF2	RNF2	+1 C to T		GTCATCTTAGTCATTACCTG (SEQ ID NO: 5251)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTAC (SEQ ID NO: 5252)	TTGAGGTGTTCGTT (SEQ ID NO: 5253)	AACGAACACCTCAAGTAATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5254)	0	0	0	0
44A,44B,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0659	PE2	PE4	RNF2	RNF2	+2 T to A		GTCATCTTAGTCATTACCTG (SEQ ID NO: 5251)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTAC (SEQ ID NO: 5252)	CAGAGGTGTTCGTT (SEQ ID NO: 5368)	AACGAACACCTCTGGTAATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5369)	0	0	0	0
44A,44B,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0660	PE2	PE4	RNF2	RNF2	+2 T to G		GTCATCTTAGTCATTACCTG (SEQ ID NO: 5251)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTAC (SEQ ID NO: 5252)	CGGAGGTGTTCGTT (SEQ ID NO: 5370)	AACGAACACCTCCGGTAATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5371)	0	0	0	0
44A,44B,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0661	PE2	PE4	RNF2	RNF2	+3 G to C		GTCATCTTAGTCATTACCTG (SEQ ID NO: 5251)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTAC (SEQ ID NO: 5252)	CTCAGGTGTTCGTT (SEQ ID NO: 5372)	AACGAACACCTGAGGTAATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5373)	0	0	0	0
44A,44B,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0662	PE2	PE4	RNF2	RNF2	+4 A to C		GTCATCTTAGTCATTACCTG (SEQ ID NO: 5251)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTAC (SEQ ID NO: 5252)	CTGCGGTGTTCGTT (SEQ ID NO: 5374)	AACGAACACCGCAGGTAATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5375)	0	0	0	0
44A,44B,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0663	PE2	PE4	RNF2	RNF2	+4 A to G		GTCATCTTAGTCATTACCTG (SEQ ID NO: 5251)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTAC (SEQ ID NO: 5252)	CTGGGGTGTTCGTT (SEQ ID NO: 5376)	AACGAACACCCCAGGTAATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5377)	0	0	0	0
44A,44B,44G,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0664	PE2	PE4	RNF2	RNF2	+4 A to T		GTCATCTTAGTCATTACCTG (SEQ ID NO: 5251)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTAC (SEQ ID NO: 5252)	CTGTGGTGTTCGTT (SEQ ID NO: 5378)	AACGAACACCACAGGTAATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5379)	0	0	0	0

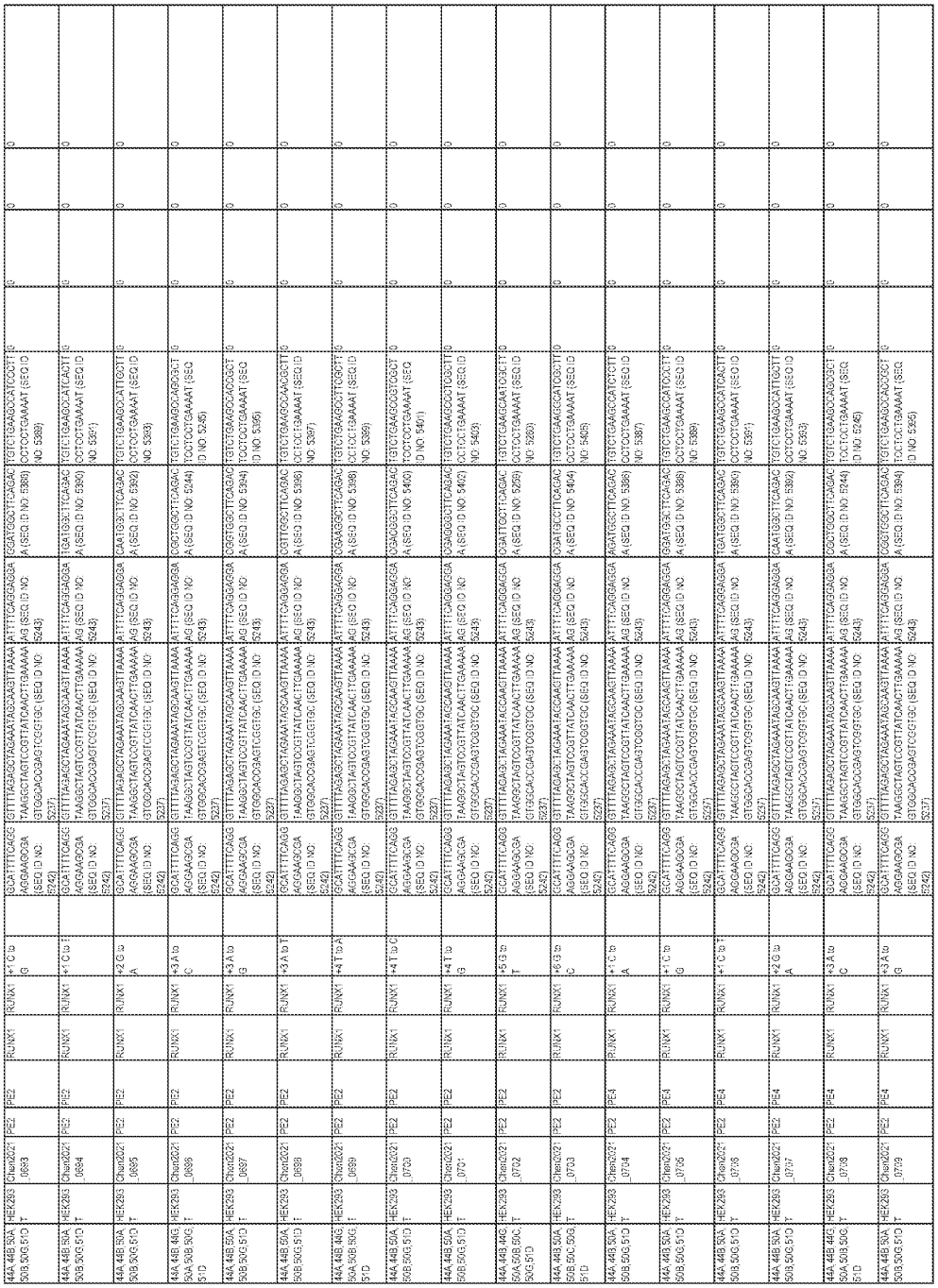
【表４３－４８】

44A,44B,50A,50B,50C,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0665	PE2	PE4	RNF2	RNF2	+5 G to T		GTCATCTTAGTCATTACCTG (SEQ ID NO: 5251)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTAC (SEQ ID NO: 5252)	CTGATGTGTTCGTT (SEQ ID NO: 5380)	AACGAACACATCAGGTAATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5381)	0	0	0	0
44A,44B,44G,50A,50B,50C,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0666	PE2	PE4	RNF2	RNF2	+6 G to A		GTCATCTTAGTCATTACCTG (SEQ ID NO: 5251)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTAC (SEQ ID NO: 5252)	CTGAGATGTTCGTT (SEQ ID NO: 5382)	AACGAACATCTCAGGTAATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5383)	0	0	0	0
44A,44B,44G,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0667	PE2	PE4	RNF2	RNF2	+7 T to C		GTCATCTTAGTCATTACCTG (SEQ ID NO: 5251)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTAC (SEQ ID NO: 5252)	CTGAGGCGTTCGTT (SEQ ID NO: 5384)	AACGAACGCCTCAGGTAATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5385)	0	0	0	0
44A,44B,45D,45E,45F,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0668	PE2	PE3	RNF2	RNF2	+1 C to A	+41	GTCATCTTAGTCATTACCTG (SEQ ID NO: 5251)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTAC (SEQ ID NO: 5252)	ATGAGGTGTTCGTT (SEQ ID NO: 5364)	AACGAACACCTCATGTAATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5365)	0	0	GTCAACCATTAAGCAAAACAT (SEQ ID NO: 5269)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,45D,45E,45F,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0669	PE2	PE3	RNF2	RNF2	+1 C to G	+41	GTCATCTTAGTCATTACCTG (SEQ ID NO: 5251)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTAC (SEQ ID NO: 5252)	GTGAGGTGTTCGTT (SEQ ID NO: 5366)	AACGAACACCTCACGTAATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5367)	0	0	GTCAACCATTAAGCAAAACAT (SEQ ID NO: 5269)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,45D,45E,45F,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0670	PE2	PE3	RNF2	RNF2	+1 C to T	+41	GTCATCTTAGTCATTACCTG (SEQ ID NO: 5251)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTAC (SEQ ID NO: 5252)	TTGAGGTGTTCGTT (SEQ ID NO: 5253)	AACGAACACCTCAAGTAATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5254)	0	0	GTCAACCATTAAGCAAAACAT (SEQ ID NO: 5269)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,45D,45E,45F,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0671	PE2	PE3	RNF2	RNF2	+2 T to A	+41	GTCATCTTAGTCATTACCTG (SEQ ID NO: 5251)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTAC (SEQ ID NO: 5252)	CAGAGGTGTTCGTT (SEQ ID NO: 5368)	AACGAACACCTCTGGTAATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5369)	0	0	GTCAACCATTAAGCAAAACAT (SEQ ID NO: 5269)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,45D,45E,45F,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0672	PE2	PE3	RNF2	RNF2	+2 T to G	+41	GTCATCTTAGTCATTACCTG (SEQ ID NO: 5251)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTAC (SEQ ID NO: 5252)	CGGAGGTGTTCGTT (SEQ ID NO: 5370)	AACGAACACCTCCGGTAATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5371)	0	0	GTCAACCATTAAGCAAAACAT (SEQ ID NO: 5269)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,45D,45E,45F,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0673	PE2	PE3	RNF2	RNF2	+3 G to C	+41	GTCATCTTAGTCATTACCTG (SEQ ID NO: 5251)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTAC (SEQ ID NO: 5252)	CTCAGGTGTTCGTT (SEQ ID NO: 5372)	AACGAACACCTGAGGTAATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5373)	0	0	GTCAACCATTAAGCAAAACAT (SEQ ID NO: 5269)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,45D,45E,45F,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0674	PE2	PE3	RNF2	RNF2	+4 A to C	+41	GTCATCTTAGTCATTACCTG (SEQ ID NO: 5251)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTAC (SEQ ID NO: 5252)	CTGCGGTGTTCGTT (SEQ ID NO: 5374)	AACGAACACCGCAGGTAATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5375)	0	0	GTCAACCATTAAGCAAAACAT (SEQ ID NO: 5269)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,45D,45E,45F,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0675	PE2	PE3	RNF2	RNF2	+4 A to G	+41	GTCATCTTAGTCATTACCTG (SEQ ID NO: 5251)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTAC (SEQ ID NO: 5252)	CTGGGGTGTTCGTT (SEQ ID NO: 5376)	AACGAACACCCCAGGTAATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5377)	0	0	GTCAACCATTAAGCAAAACAT (SEQ ID NO: 5269)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,44G,45D,45E,45F,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0676	PE2	PE3	RNF2	RNF2	+4 A to T	+41	GTCATCTTAGTCATTACCTG (SEQ ID NO: 5251)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTAC (SEQ ID NO: 5252)	CTGTGGTGTTCGTT (SEQ ID NO: 5378)	AACGAACACCACAGGTAATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5379)	0	0	GTCAACCATTAAGCAAAACAT (SEQ ID NO: 5269)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,45D,45E,45F,50A,50B,50C,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0677	PE2	PE3	RNF2	RNF2	+5 G to T	+41	GTCATCTTAGTCATTACCTG (SEQ ID NO: 5251)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTAC (SEQ ID NO: 5252)	CTGATGTGTTCGTT (SEQ ID NO: 5380)	AACGAACACATCAGGTAATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5381)	0	0	GTCAACCATTAAGCAAAACAT (SEQ ID NO: 5269)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,44G,45D,45E,45F,50A,50B,50C,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0678	PE2	PE3	RNF2	RNF2	+6 G to A	+41	GTCATCTTAGTCATTACCTG (SEQ ID NO: 5251)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTAC (SEQ ID NO: 5252)	CTGAGATGTTCGTT (SEQ ID NO: 5382)	AACGAACATCTCAGGTAATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5383)	0	0	GTCAACCATTAAGCAAAACAT (SEQ ID NO: 5269)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)

【表４３－４９】

44A,44B,44G,45D,45E,45F,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0679	PE2	PE3	RNF2	RNF2	+7 T to C	+41	GTCATCTTAGTCATTACCTG (SEQ ID NO: 5251)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTAC (SEQ ID NO: 5252)	CTGAGGCGTTCGTT (SEQ ID NO: 5384)	AACGAACGCCTCAGGTAATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5385)	0	0	GTCAACCATTAAGCAAAACAT (SEQ ID NO: 5269)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,45D,45E,45F,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0680	PE2	PE5	RNF2	RNF2	+1 C to A	+41	GTCATCTTAGTCATTACCTG (SEQ ID NO: 5251)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTAC (SEQ ID NO: 5252)	ATGAGGTGTTCGTT (SEQ ID NO: 5364)	AACGAACACCTCATGTAATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5365)	0	0	GTCAACCATTAAGCAAAACAT (SEQ ID NO: 5269)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,45D,45E,45F,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0681	PE2	PE5	RNF2	RNF2	+1 C to G	+41	GTCATCTTAGTCATTACCTG (SEQ ID NO: 5251)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTAC (SEQ ID NO: 5252)	GTGAGGTGTTCGTT (SEQ ID NO: 5366)	AACGAACACCTCACGTAATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5367)	0	0	GTCAACCATTAAGCAAAACAT (SEQ ID NO: 5269)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,45D,45E,45F,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0682	PE2	PE5	RNF2	RNF2	+1 C to T	+41	GTCATCTTAGTCATTACCTG (SEQ ID NO: 5251)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTAC (SEQ ID NO: 5252)	TTGAGGTGTTCGTT (SEQ ID NO: 5253)	AACGAACACCTCAAGTAATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5254)	0	0	GTCAACCATTAAGCAAAACAT (SEQ ID NO: 5269)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,45D,45E,45F,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0683	PE2	PE5	RNF2	RNF2	+2 T to A	+41	GTCATCTTAGTCATTACCTG (SEQ ID NO: 5251)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTAC (SEQ ID NO: 5252)	CAGAGGTGTTCGTT (SEQ ID NO: 5368)	AACGAACACCTCTGGTAATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5369)	0	0	GTCAACCATTAAGCAAAACAT (SEQ ID NO: 5269)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,45D,45E,45F,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0684	PE2	PE5	RNF2	RNF2	+2 T to G	+41	GTCATCTTAGTCATTACCTG (SEQ ID NO: 5251)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTAC (SEQ ID NO: 5252)	CGGAGGTGTTCGTT (SEQ ID NO: 5370)	AACGAACACCTCCGGTAATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5371)	0	0	GTCAACCATTAAGCAAAACAT (SEQ ID NO: 5269)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,45D,45E,45F,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0685	PE2	PE5	RNF2	RNF2	+3 G to C	+41	GTCATCTTAGTCATTACCTG (SEQ ID NO: 5251)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTAC (SEQ ID NO: 5252)	CTCAGGTGTTCGTT (SEQ ID NO: 5372)	AACGAACACCTGAGGTAATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5373)	0	0	GTCAACCATTAAGCAAAACAT (SEQ ID NO: 5269)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,45D,45E,45F,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0686	PE2	PE5	RNF2	RNF2	+4 A to C	+41	GTCATCTTAGTCATTACCTG (SEQ ID NO: 5251)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTAC (SEQ ID NO: 5252)	CTGCGGTGTTCGTT (SEQ ID NO: 5374)	AACGAACACCGCAGGTAATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5375)	0	0	GTCAACCATTAAGCAAAACAT (SEQ ID NO: 5269)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,45D,45E,45F,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0687	PE2	PE5	RNF2	RNF2	+4 A to G	+41	GTCATCTTAGTCATTACCTG (SEQ ID NO: 5251)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTAC (SEQ ID NO: 5252)	CTGGGGTGTTCGTT (SEQ ID NO: 5376)	AACGAACACCCCAGGTAATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5377)	0	0	GTCAACCATTAAGCAAAACAT (SEQ ID NO: 5269)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,44G,45D,45E,45F,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0688	PE2	PE5	RNF2	RNF2	+4 A to T	+41	GTCATCTTAGTCATTACCTG (SEQ ID NO: 5251)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTAC (SEQ ID NO: 5252)	CTGTGGTGTTCGTT (SEQ ID NO: 5378)	AACGAACACCACAGGTAATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5379)	0	0	GTCAACCATTAAGCAAAACAT (SEQ ID NO: 5269)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,45D,45E,45F,50A,50B,50C,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0689	PE2	PE5	RNF2	RNF2	+5 G to T	+41	GTCATCTTAGTCATTACCTG (SEQ ID NO: 5251)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTAC (SEQ ID NO: 5252)	CTGATGTGTTCGTT (SEQ ID NO: 5380)	AACGAACACATCAGGTAATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5381)	0	0	GTCAACCATTAAGCAAAACAT (SEQ ID NO: 5269)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,44G,45D,45E,45F,50A,50B,50C,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0690	PE2	PE5	RNF2	RNF2	+6 G to A	+41	GTCATCTTAGTCATTACCTG (SEQ ID NO: 5251)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTAC (SEQ ID NO: 5252)	CTGAGATGTTCGTT (SEQ ID NO: 5382)	AACGAACATCTCAGGTAATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5383)	0	0	GTCAACCATTAAGCAAAACAT (SEQ ID NO: 5269)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,44G,45D,45E,45F,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0691	PE2	PE5	RNF2	RNF2	+7 T to C	+41	GTCATCTTAGTCATTACCTG (SEQ ID NO: 5251)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTAC (SEQ ID NO: 5252)	CTGAGGCGTTCGTT (SEQ ID NO: 5384)	AACGAACGCCTCAGGTAATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5385)	0	0	GTCAACCATTAAGCAAAACAT (SEQ ID NO: 5269)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0692	PE2	PE2	RUNX1	RUNX1	+1 C to A		GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	AGATGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5386)	TGTCTGAAGCCATCTCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5387)	0	0	0	0

【表４３－５０】



【表４３－５１】

44A,44B,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0710	PE2	PE4	RUNX1	RUNX1	+3 A to T		GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGTTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5396)	TGTCTGAAGCCAACGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5397)	0	0	0	0
44A,44B,44G,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0711	PE2	PE4	RUNX1	RUNX1	+4 T to A		GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGAAGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5398)	TGTCTGAAGCCTTCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5399)	0	0	0	0
44A,44B,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0712	PE2	PE4	RUNX1	RUNX1	+4 T to C		GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGACGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5400)	TGTCTGAAGCCGTCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5401)	0	0	0	0
44A,44B,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0713	PE2	PE4	RUNX1	RUNX1	+4 T to G		GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGAGGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5402)	TGTCTGAAGCCCTCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5403)	0	0	0	0
44A,44B,44G,50A,50B,50C,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0714	PE2	PE4	RUNX1	RUNX1	+5 G to T		GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGATTGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5259)	TGTCTGAAGCAATCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5260)	0	0	0	0
44A,44B,50A,50B,50C,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0715	PE2	PE4	RUNX1	RUNX1	+6 G to C		GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGATGCCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5404)	TGTCTGAAGGCATCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5405)	0	0	0	0
44A,44B,45E,45F,50A,50B,50G,51B,51D	HEK293T	Chen2021_0716	PE2	PE3	RUNX1	RUNX1	+1 C to A	+38	GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	AGATGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5386)	TGTCTGAAGCCATCTCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5387)	0	0	GATGAAGCACTGTGGGTACGA (SEQ ID NO: 5246)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,45E,45F,50A,50B,50G,51B,51D	HEK293T	Chen2021_0717	PE2	PE3	RUNX1	RUNX1	+1 C to G	+38	GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	GGATGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5388)	TGTCTGAAGCCATCCCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5389)	0	0	GATGAAGCACTGTGGGTACGA (SEQ ID NO: 5246)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,45E,45F,50A,50B,50G,51B,51D	HEK293T	Chen2021_0718	PE2	PE3	RUNX1	RUNX1	+1 C to T	+38	GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	TGATGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5390)	TGTCTGAAGCCATCACTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5391)	0	0	GATGAAGCACTGTGGGTACGA (SEQ ID NO: 5246)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,45E,45F,50A,50B,50G,51B,51D	HEK293T	Chen2021_0719	PE2	PE3	RUNX1	RUNX1	+2 G to A	+38	GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CAATGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5392)	TGTCTGAAGCCATTGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5393)	0	0	GATGAAGCACTGTGGGTACGA (SEQ ID NO: 5246)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,44G,45E,45F,50A,50B,50G,51B,51D	HEK293T	Chen2021_0720	PE2	PE3	RUNX1	RUNX1	+3 A to C	+38	GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	GATGAAGCACTGTGGGTACGA (SEQ ID NO: 5246)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,45E,45F,50A,50B,50G,51B,51D	HEK293T	Chen2021_0721	PE2	PE3	RUNX1	RUNX1	+3 A to G	+38	GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGGTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5394)	TGTCTGAAGCCACCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5395)	0	0	GATGAAGCACTGTGGGTACGA (SEQ ID NO: 5246)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,45E,45F,50A,50B,50G,51B,51D	HEK293T	Chen2021_0722	PE2	PE3	RUNX1	RUNX1	+3 A to T	+38	GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGTTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5396)	TGTCTGAAGCCAACGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5397)	0	0	GATGAAGCACTGTGGGTACGA (SEQ ID NO: 5246)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,44G,45E,45F,50A,50B,50G,51B,51D	HEK293T	Chen2021_0723	PE2	PE3	RUNX1	RUNX1	+4 T to A	+38	GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGAAGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5398)	TGTCTGAAGCCTTCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5399)	0	0	GATGAAGCACTGTGGGTACGA (SEQ ID NO: 5246)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,45E,45F,50A,50B,50G,51B,51D	HEK293T	Chen2021_0724	PE2	PE3	RUNX1	RUNX1	+4 T to C	+38	GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGACGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5400)	TGTCTGAAGCCGTCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5401)	0	0	GATGAAGCACTGTGGGTACGA (SEQ ID NO: 5246)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)

【表４３－５２】

44A, 44B, 45E, 45F, 50A, 50B, 50C, 50G, 51B, 51C, 51D	HEK293T	Chen2021_0725	PE2	PE3	RUNX1	RUNX1	+4 T to G	+38	GCATTTTCAGG AGGAAGGCA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAA TAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAA GTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGA (SEQ ID NO: 5243)	CGAGGCGCTTCAGAG (SEQ ID NO: 5402)	TGTCTGAAGGCCTCCGTT (SEQ ID NO: 5403)	0	GATGAACCA CTGTGGGTA CGA (SEQ ID NO: 5246)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAG TTAAAATAAGGCTAGTCCGTTAT CAACTTGAAAAAGTGGCACCGA GTCCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A, 44B, 44G, 45E, 45F, 50A, 50B, 50C, 50G, 51B, 51D	HEK293T	Chen2021_0726	PE2	PE3	RUNX1	RUNX1	+5 G to T	+38	GCATTTTCAGG AGGAAGGCA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAA TAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAA GTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGA (SEQ ID NO: 5243)	CGATTGCTTCAGAGC (SEQ ID NO: 5269)	TGTCTGAAGGCAATCGCTT (SEQ ID NO: 5280)	0	GATGAACCA CTGTGGGTA CGA (SEQ ID NO: 5246)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAG TTAAAATAAGGCTAGTCCGTTAT CAACTTGAAAAAGTGGCACCGA GTCCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A, 44B, 45E, 45F, 50A, 50B, 50C, 50G, 51B, 51D	HEK293T	Chen2021_0727	PE2	PE3	RUNX1	RUNX1	+6 G to C	+38	GCATTTTCAGG AGGAAGGCA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAA TAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAA GTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGA (SEQ ID NO: 5243)	CGATGCCTTCAGAGC (SEQ ID NO: 5404)	TGTCTGAAGGCATCGCTTT (SEQ ID NO: 5405)	0	GATGAAGCA CTGTGGGTA CGA (SEQ ID NO: 5246)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAG TTAAAATAAGGCTAGTCCGTTAT CAACTTGAAAAAGTGGCACCGA GTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A, 44B, 45E, 45F, 50A, 50B, 50G, 51B, 51D	HEK293T	Chen2021_0728	PE2	PE5	RUNX1	RUNX1	+1 C to A	+38	CGCATTTTCAGG AGGAAGGCA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAA TAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAA GTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGA (SEQ ID NO: 5243)	AGATGCGCTTCAGAC (SEQ ID NO: 5406)	TGTCTGAAGGCATCTCTTT (SEQ ID NO: 5387)	0	GATGAAGCA CTGTGGGTA CGA (SEQ ID NO: 5246)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAG TTAAAATAAGGCTAGTCCGTTAT CAACTTGAAAAAGTGGCACCGA GTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A, 44B, 45E, 45F, 50A, 50B, 50G, 51B, 51D	HEK293T	Chen2021_0729	PE2	PE5	RUNX1	RUNX1	+1 C to G	+38	GCATTTTCAGG AGGAAGGCA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAA TAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAA GTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGA (SEQ ID NO: 5243)	CGATGGCTTCAGAAC (SEQ ID NO: 5388)	TGTCTGAAGGCCATCCGTT (SEQ ID NO: 5389)	0	GATGAAGCA CTGTGGGTA CGA (SEQ ID NO: 5246)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAG TTAAAATAAGGCTAGTCCGTTAT CAACTTGAAAAAGTGGCACCGA GTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A, 44B, 45E, 45F, 50A, 50B, 50G, 51B, 51D	HEK293T	Chen2021_0730	PE2	PE5	RUNX1	RUNX1	+1 C to T	+38	GCATTTTCAGG AGGAAGGCA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAA TAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAA GTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGA (SEQ ID NO: 5243)	TGATGGCTTCAGAGC (SEQ ID NO: 5390)	TGTCTGAAGGCATCACGTT (SEQ ID NO: 5391)	0	GATGAACCA CTGTGGGTA CGA (SEQ ID NO: 5246)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAG TTAAAATAAGGCTAGTCCGTTAT CAACTTGAAAAAGTGGCACCGA GTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A, 44B, 45E, 45F, 50A, 50B, 50G, 51B, 51D	HEK293T	Chen2021_0731	PE2	PE5	RUNX1	RUNX1	+2 G to A	+38	GCATTTTCAGG AGGAAGGCA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAA TAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAA GTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGA (SEQ ID NO: 5243)	CAATGGCTTCAGAGC (SEQ ID NO: 5392)	TGTCTGAAGGCATTGCTTT (SEQ ID NO: 5393)	0	GATGAAGCA CTGTGGGTA CGA (SEQ ID NO: 5246)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAG TTAAAATAAGGCTAGTCCGTTAT CAACTTGAAAAAGTGGCACCGA GTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A, 44B, 44G, 45E, 45F, 50A, 50B, 50G, 51B, 51D	HEK293T	Chen2021_0732	PE2	PE5	RUNX1	RUNX1	+3 A to C	+38	GCATTTTCAGG AGGAAGGCA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAA TAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAA GTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGA (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGAGC (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGGCCAGCGCT (TCGTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	GATGAAGCA CTGTGGGTA CGA (SEQ ID NO: 5246)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAG TTAAAATAAGGCTAGTCCGTTAT CAACTTGAAAAAGTGGCACCGA GTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A, 44B, 45E, 45F, 50A, 50G, 51B, 51D	HEK293T	Chen2021_0733	PE2	PE5	RUNX1	RUNX1	+3 A to G	+38	GCATTTTCAGG AGGAAGGCA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAA TAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAA GTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGA (SEQ ID NO: 5243)	CGGGTGGCTTCAGAC (SEQ ID NO: 5394)	TGTCTGAAGGCCACCGGCT (TCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5395)	0	GATGAAGCA CTGTGGGTA CGA (SEQ ID NO: 5246)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAG TTAAAATAAGGCTAGTCCGTTAT CAACTTGAAAAAGTGGCACCGA GTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A, 44B, 45E, 45F, 50A, 50B, 50G, 51B, 51D	HEK293T	Chen2021_0734	PE2	PE5	RUNX1	RUNX1	+3 A to T	+38	GCATTTTCAGG AGGAAGGCA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAA TAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAA GTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGA (SEQ ID NO: 5243)	CGTTGGCTTCAGAGC (SEQ ID NO: 5396)	TGTCTGAAGGCAACGCGTT (CTCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5397)	0	GATGAAGCA CTGTGGGTA CGA (SEQ ID NO: 5246)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAG TTAAAATAAGGCTAGTCCGTTAT CAACTTGAAAAAGTGGCACCGA GTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A, 44B, 44G, 45E, 45F, 50A, 50G, 51D	HEK293T	Chen2021_0735	PE2	PE5	RUNX1	RUNX1	+4 T to A	+38	CGCATTTTCAGG AGGAAGGCA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAA TAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAA GTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGA (SEQ ID NO: 5243)	CGAAGGCGCTTCAGAC (SEQ ID NO: 5398)	TGTCTGAAGGCGTTCGCTT (CCTCCTGAAAAAT (SEQ ID NO: 5399)	0	GATGAACCA CTGTGGGTA CGA (SEQ ID NO: 5246)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAG TTAAAATAAGGCTAGTCCGTTAT CAACTTGAAAAAGTGGCACCGA GTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A, 44B, 45E, 45F, 50A, 50B, 50G, 51B, 51D	HEK293T	Chen2021_0736	PE2	PE5	RUNX1	RUNX1	+4 T to C	+38	GCATTTTCAGG AGGAAGGCA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAA TAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAA GTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGA (SEQ ID NO: 5243)	CGACGCGCTTCAGAG (SEQ ID NO: 5400)	TGTCTGAAGGCGCTCGCT (TCGTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5401)	0	CATGAACCA CTGTGGGTA CGA (SEQ ID NO: 5246)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAG TTAAAATAAGGCTAGTCCGTTAT CAACTTGAAAAAGTGGCACCGA GTCCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A, 44B, 45E, 45F, 50A, 50B, 51G, 51B, 51D	HEK293T	Chen2021_0737	PE2	PE5	RUNX1	RUNX1	+4 T to G	+38	GCATTTTCAGG AGGAAGGCA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAA TAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAA GTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGA (SEQ ID NO: 5243)	CGAGGGGCTTCAGAC (SEQ ID NO: 5402)	TGTCTGAAGGCCCTCGCTT (SEQ ID NO: 5403)	0	GATGAAGCA CTGTGGGTA CGA (SEQ ID NO: 5246)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAG TTAAAATAAGGCTAGTCCGTTAT CAACTTGAAAAAGTGGCACCGA GTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)

10

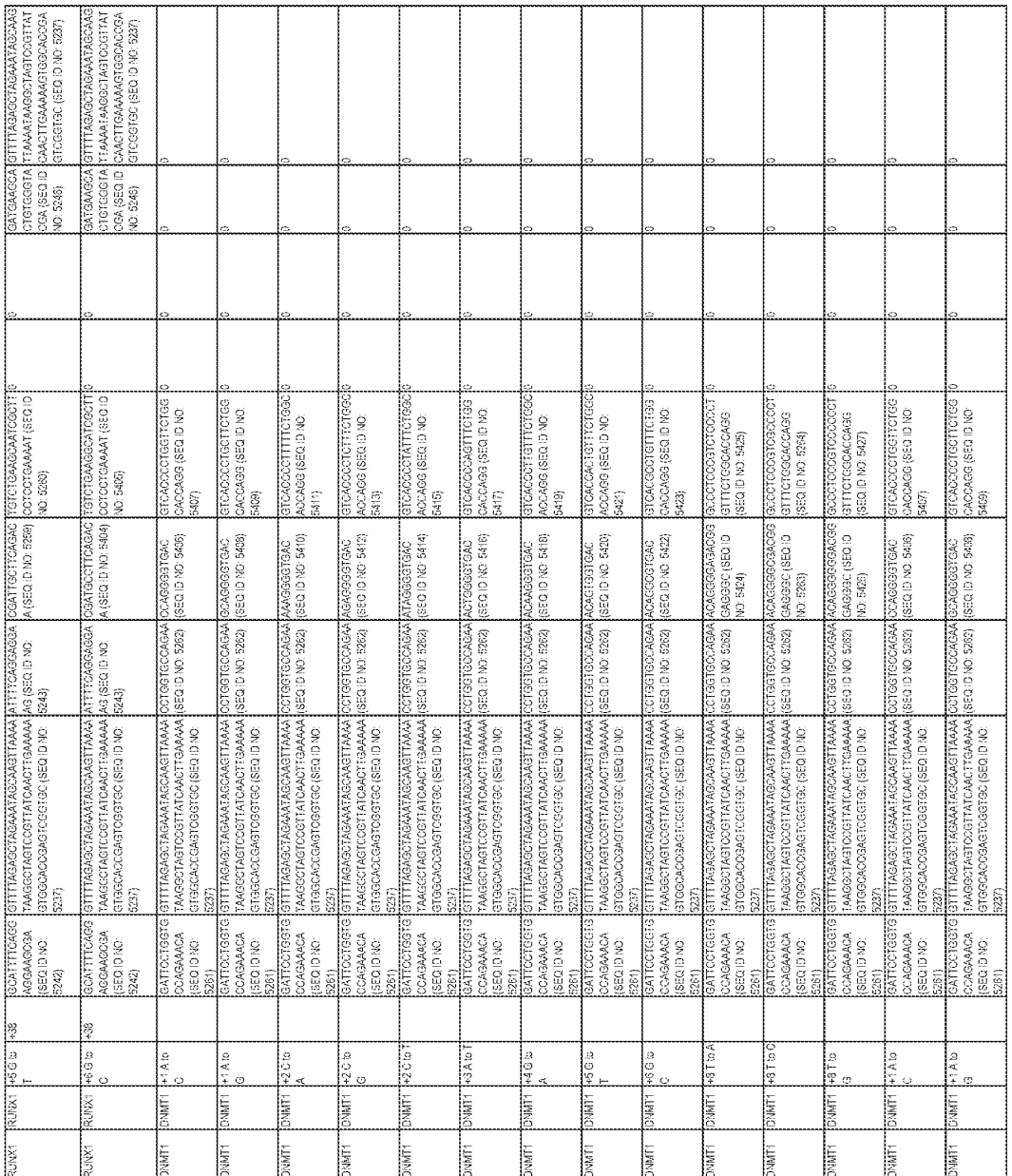
20

30

40

50

【表４３－５３】



【表４３－５４】

44A,44B,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0754	PE2	PE4	DNMT1	DNMT1	+2 C to A		GATTCCTGGTGCCAGAAACA (SEQ ID NO: 5261)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CCTGGTGCCAGAA (SEQ ID NO: 5262)	AAAGGGGTGAC (SEQ ID NO: 5410)	GTCACCCCTTTTTCTGGCACCAGG (SEQ ID NO: 5411)	0	0	0	0
44A,44B,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0755	PE2	PE4	DNMT1	DNMT1	+2 C to G		GATTCCTGGTGCCAGAAACA (SEQ ID NO: 5261)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CCTGGTGCCAGAA (SEQ ID NO: 5262)	AGAGGGGTGAC (SEQ ID NO: 5412)	GTCACCCCTCTTTCTGGCACCAGG (SEQ ID NO: 5413)	0	0	0	0
44A,44B,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0756	PE2	PE4	DNMT1	DNMT1	+2 C to T		GATTCCTGGTGCCAGAAACA (SEQ ID NO: 5261)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CCTGGTGCCAGAA (SEQ ID NO: 5262)	ATAGGGGTGAC (SEQ ID NO: 5414)	GTCACCCCTATTTCTGGCACCAGG (SEQ ID NO: 5415)	0	0	0	0
44A,44B,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0757	PE2	PE4	DNMT1	DNMT1	+3 A to T		GATTCCTGGTGCCAGAAACA (SEQ ID NO: 5261)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CCTGGTGCCAGAA (SEQ ID NO: 5262)	ACTGGGGTGAC (SEQ ID NO: 5416)	GTCACCCCAGTTTCTGGCACCAGG (SEQ ID NO: 5417)	0	0	0	0
44A,44B,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0758	PE2	PE4	DNMT1	DNMT1	+4 G to A		GATTCCTGGTGCCAGAAACA (SEQ ID NO: 5261)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CCTGGTGCCAGAA (SEQ ID NO: 5262)	ACAAGGGTGAC (SEQ ID NO: 5418)	GTCACCCTTGTTTCTGGCACCAGG (SEQ ID NO: 5419)	0	0	0	0
44A,44B,50A,50B,50C,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0759	PE2	PE4	DNMT1	DNMT1	+5 G to T		GATTCCTGGTGCCAGAAACA (SEQ ID NO: 5261)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CCTGGTGCCAGAA (SEQ ID NO: 5262)	ACAGTGGTGAC (SEQ ID NO: 5420)	GTCACCACTGTTTCTGGCACCAGG (SEQ ID NO: 5421)	0	0	0	0
44A,44B,44G,50A,50B,50C,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0760	PE2	PE4	DNMT1	DNMT1	+6 G to C		GATTCCTGGTGCCAGAAACA (SEQ ID NO: 5261)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CCTGGTGCCAGAA (SEQ ID NO: 5262)	ACAGGCGTGAC (SEQ ID NO: 5422)	GTCACGCCTGTTTCTGGCACCAGG (SEQ ID NO: 5423)	0	0	0	0
44A,44B,44G,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0761	PE2	PE4	DNMT1	DNMT1	+8 T to A		GATTCCTGGTGCCAGAAACA (SEQ ID NO: 5261)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CCTGGTGCCAGAA (SEQ ID NO: 5262)	ACAGGGGAGACGGGAGGGC (SEQ ID NO: 5424)	GCCCTCCCGTCTCCCCTGTTTCTGGCACCAGG (SEQ ID NO: 5425)	0	0	0	0
44A,44B,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0762	PE2	PE4	DNMT1	DNMT1	+8 T to C		GATTCCTGGTGCCAGAAACA (SEQ ID NO: 5261)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CCTGGTGCCAGAA (SEQ ID NO: 5262)	ACAGGGGCGACGGGAGGGC (SEQ ID NO: 5263)	GCCCTCCCGTCGCCCCTGTTTCTGGCACCAGG (SEQ ID NO: 5264)	0	0	0	0
44A,44B,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0763	PE2	PE4	DNMT1	DNMT1	+8 T to G		GATTCCTGGTGCCAGAAACA (SEQ ID NO: 5261)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CCTGGTGCCAGAA (SEQ ID NO: 5262)	ACAGGGGGGACGGGAGGGC (SEQ ID NO: 5426)	GCCCTCCCGTCCCCCCTGTTTCTGGCACCAGG (SEQ ID NO: 5427)	0	0	0	0
44A,44B,45D,45E,45F,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0764	PE2	PE3	DNMT1	DNMT1	+1 A to C	+49	GATTCCTGGTGCCAGAAACA (SEQ ID NO: 5261)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CCTGGTGCCAGAA (SEQ ID NO: 5262)	CCAGGGGTGAC (SEQ ID NO: 5406)	GTCACCCCTGGTTCTGGCACCAGG (SEQ ID NO: 5407)	0	0	GCCCTTCAGCTAAAATAAAGG (SEQ ID NO: 5270)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,44G,45D,45E,45F,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0765	PE2	PE3	DNMT1	DNMT1	+1 A to G	+49	GATTCCTGGTGCCAGAAACA (SEQ ID NO: 5261)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CCTGGTGCCAGAA (SEQ ID NO: 5262)	GCAGGGGTGAC (SEQ ID NO: 5408)	GTCACCCCTGCTTCTGGCACCAGG (SEQ ID NO: 5409)	0	0	GCCCTTCAGCTAAAATAAAGG (SEQ ID NO: 5270)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,45D,45E,45F,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0766	PE2	PE3	DNMT1	DNMT1	+2 C to A	+49	GATTCCTGGTGCCAGAAACA (SEQ ID NO: 5261)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CCTGGTGCCAGAA (SEQ ID NO: 5262)	AAAGGGGTGAC (SEQ ID NO: 5410)	GTCACCCCTTTTTCTGGCACCAGG (SEQ ID NO: 5411)	0	0	GCCCTTCAGCTAAAATAAAGG (SEQ ID NO: 5270)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,45D,45E,45F,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0767	PE2	PE3	DNMT1	DNMT1	+2 C to G	+49	GATTCCTGGTGCCAGAAACA (SEQ ID NO: 5261)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CCTGGTGCCAGAA (SEQ ID NO: 5262)	AGAGGGGTGAC (SEQ ID NO: 5412)	GTCACCCCTCTTTCTGGCACCAGG (SEQ ID NO: 5413)	0	0	GCCCTTCAGCTAAAATAAAGG (SEQ ID NO: 5270)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,45D,45E,45F,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0768	PE2	PE3	DNMT1	DNMT1	+2 C to T	+49	GATTCCTGGTGCCAGAAACA (SEQ ID NO: 5261)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CCTGGTGCCAGAA (SEQ ID NO: 5262)	ATAGGGGTGAC (SEQ ID NO: 5414)	GTCACCCCTATTTCTGGCACCAGG (SEQ ID NO: 5415)	0	0	GCCCTTCAGCTAAAATAAAGG (SEQ ID NO: 5270)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)

【表４３－５５】

44A,44B,45D,45E,45F,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0769	PE2	PE3	DNMT1	DNMT1	+3 A to T	+49	GATTCCTGGTGCCAGAAACA (SEQ ID NO: 5261)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CCTGGTGCCAGAA (SEQ ID NO: 5262)	ACTGGGGTGAC (SEQ ID NO: 5416)	GTCACCCCAGTTTCTGGCACCAGG (SEQ ID NO: 5417)	0	0	GCCCTTCAGCTAAAATAAAGG (SEQ ID NO: 5270)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,45D,45E,45F,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0770	PE2	PE3	DNMT1	DNMT1	+4 G to A	+49	GATTCCTGGTGCCAGAAACA (SEQ ID NO: 5261)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CCTGGTGCCAGAA (SEQ ID NO: 5262)	ACAAGGGTGAC (SEQ ID NO: 5418)	GTCACCCTTGTTTCTGGCACCAGG (SEQ ID NO: 5419)	0	0	GCCCTTCAGCTAAAATAAAGG (SEQ ID NO: 5270)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,45D,45E,45F,50A,50B,50C,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0771	PE2	PE3	DNMT1	DNMT1	+5 G to T	+49	GATTCCTGGTGCCAGAAACA (SEQ ID NO: 5261)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CCTGGTGCCAGAA (SEQ ID NO: 5262)	ACAGTGGTGAC (SEQ ID NO: 5420)	GTCACCACTGTTTCTGGCACCAGG (SEQ ID NO: 5421)	0	0	GCCCTTCAGCTAAAATAAAGG (SEQ ID NO: 5270)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,44G,45D,45E,45F,50A,50B,50C,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0772	PE2	PE3	DNMT1	DNMT1	+6 G to C	+49	GATTCCTGGTGCCAGAAACA (SEQ ID NO: 5261)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CCTGGTGCCAGAA (SEQ ID NO: 5262)	ACAGGCGTGAC (SEQ ID NO: 5422)	GTCACGCCTGTTTCTGGCACCAGG (SEQ ID NO: 5423)	0	0	GCCCTTCAGCTAAAATAAAGG (SEQ ID NO: 5270)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,44G,45D,45E,45F,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0773	PE2	PE3	DNMT1	DNMT1	+8 T to A	+49	GATTCCTGGTGCCAGAAACA (SEQ ID NO: 5261)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CCTGGTGCCAGAA (SEQ ID NO: 5262)	ACAGGGGAGACGGGAGGGC (SEQ ID NO: 5424)	GCCCTCCCGTCTCCCCTGTTTCTGGCACCAGG (SEQ ID NO: 5425)	0	0	GCCCTTCAGCTAAAATAAAGG (SEQ ID NO: 5270)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,45D,45E,45F,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0774	PE2	PE3	DNMT1	DNMT1	+8 T to C	+49	GATTCCTGGTGCCAGAAACA (SEQ ID NO: 5261)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CCTGGTGCCAGAA (SEQ ID NO: 5262)	ACAGGGGCGACGGGAGGGC (SEQ ID NO: 5263)	GCCCTCCCGTCGCCCCTGTTTCTGGCACCAGG (SEQ ID NO: 5264)	0	0	GCCCTTCAGCTAAAATAAAGG (SEQ ID NO: 5270)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,45D,45E,45F,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0775	PE2	PE3	DNMT1	DNMT1	+8 T to G	+49	GATTCCTGGTGCCAGAAACA (SEQ ID NO: 5261)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CCTGGTGCCAGAA (SEQ ID NO: 5262)	ACAGGGGGGACGGGAGGGC (SEQ ID NO: 5426)	GCCCTCCCGTCCCCCCTGTTTCTGGCACCAGG (SEQ ID NO: 5427)	0	0	GCCCTTCAGCTAAAATAAAGG (SEQ ID NO: 5270)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,45D,45E,45F,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0776	PE2	PE5	DNMT1	DNMT1	+1 A to C	+49	GATTCCTGGTGCCAGAAACA (SEQ ID NO: 5261)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CCTGGTGCCAGAA (SEQ ID NO: 5262)	CCAGGGGTGAC (SEQ ID NO: 5406)	GTCACCCCTGGTTCTGGCACCAGG (SEQ ID NO: 5407)	0	0	GCCCTTCAGCTAAAATAAAGG (SEQ ID NO: 5270)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,44G,45D,45E,45F,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0777	PE2	PE5	DNMT1	DNMT1	+1 A to G	+49	GATTCCTGGTGCCAGAAACA (SEQ ID NO: 5261)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CCTGGTGCCAGAA (SEQ ID NO: 5262)	GCAGGGGTGAC (SEQ ID NO: 5408)	GTCACCCCTGCTTCTGGCACCAGG (SEQ ID NO: 5409)	0	0	GCCCTTCAGCTAAAATAAAGG (SEQ ID NO: 5270)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,45D,45E,45F,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0778	PE2	PE5	DNMT1	DNMT1	+2 C to A	+49	GATTCCTGGTGCCAGAAACA (SEQ ID NO: 5261)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CCTGGTGCCAGAA (SEQ ID NO: 5262)	AAAGGGGTGAC (SEQ ID NO: 5410)	GTCACCCCTTTTTCTGGCACCAGG (SEQ ID NO: 5411)	0	0	GCCCTTCAGCTAAAATAAAGG (SEQ ID NO: 5270)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,45D,45E,45F,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0779	PE2	PE5	DNMT1	DNMT1	+2 C to G	+49	GATTCCTGGTGCCAGAAACA (SEQ ID NO: 5261)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CCTGGTGCCAGAA (SEQ ID NO: 5262)	AGAGGGGTGAC (SEQ ID NO: 5412)	GTCACCCCTCTTTCTGGCACCAGG (SEQ ID NO: 5413)	0	0	GCCCTTCAGCTAAAATAAAGG (SEQ ID NO: 5270)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,45D,45E,45F,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0780	PE2	PE5	DNMT1	DNMT1	+2 C to T	+49	GATTCCTGGTGCCAGAAACA (SEQ ID NO: 5261)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CCTGGTGCCAGAA (SEQ ID NO: 5262)	ATAGGGGTGAC (SEQ ID NO: 5414)	GTCACCCCTATTTCTGGCACCAGG (SEQ ID NO: 5415)	0	0	GCCCTTCAGCTAAAATAAAGG (SEQ ID NO: 5270)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,45D,45E,45F,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0781	PE2	PE5	DNMT1	DNMT1	+3 A to T	+49	GATTCCTGGTGCCAGAAACA (SEQ ID NO: 5261)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CCTGGTGCCAGAA (SEQ ID NO: 5262)	ACTGGGGTGAC (SEQ ID NO: 5416)	GTCACCCCAGTTTCTGGCACCAGG (SEQ ID NO: 5417)	0	0	GCCCTTCAGCTAAAATAAAGG (SEQ ID NO: 5270)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)

【表４３－５６】

44A,44B,45D,45E,45F,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0782	PE2	PE5	DNMT1	DNMT1	+4 G to A	+49	GATTCCTGGTGCCAGAAACA (SEQ ID NO: 5261)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CCTGGTGCCAGAA (SEQ ID NO: 5262)	ACAAGGGTGAC (SEQ ID NO: 5418)	GTCACCCTTGTTTCTGGCACCAGG (SEQ ID NO: 5419)	0	0	GCCCTTCAGCTAAAATAAAGG (SEQ ID NO: 5270)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,45D,45E,45F,50A,50B,50C,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0783	PE2	PE5	DNMT1	DNMT1	+5 G to T	+49	GATTCCTGGTGCCAGAAACA (SEQ ID NO: 5261)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CCTGGTGCCAGAA (SEQ ID NO: 5262)	ACAGTGGTGAC (SEQ ID NO: 5420)	GTCACCACTGTTTCTGGCACCAGG (SEQ ID NO: 5421)	0	0	GCCCTTCAGCTAAAATAAAGG (SEQ ID NO: 5270)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,44G,45D,45E,45F,50A,50B,50C,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0784	PE2	PE5	DNMT1	DNMT1	+6 G to C	+49	GATTCCTGGTGCCAGAAACA (SEQ ID NO: 5261)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CCTGGTGCCAGAA (SEQ ID NO: 5262)	ACAGGCGTGAC (SEQ ID NO: 5422)	GTCACGCCTGTTTCTGGCACCAGG (SEQ ID NO: 5423)	0	0	GCCCTTCAGCTAAAATAAAGG (SEQ ID NO: 5270)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,44G,45D,45E,45F,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0785	PE2	PE5	DNMT1	DNMT1	+8 T to A	+49	GATTCCTGGTGCCAGAAACA (SEQ ID NO: 5261)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CCTGGTGCCAGAA (SEQ ID NO: 5262)	ACAGGGGAGACGGGAGGGC (SEQ ID NO: 5424)	GCCCTCCCGTCTCCCCTGTTTCTGGCACCAGG (SEQ ID NO: 5425)	0	0	GCCCTTCAGCTAAAATAAAGG (SEQ ID NO: 5270)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,45D,45E,45F,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0786	PE2	PE5	DNMT1	DNMT1	+8 T to C	+49	GATTCCTGGTGCCAGAAACA (SEQ ID NO: 5261)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CCTGGTGCCAGAA (SEQ ID NO: 5262)	ACAGGGGCGACGGGAGGGC (SEQ ID NO: 5263)	GCCCTCCCGTCGCCCCTGTTTCTGGCACCAGG (SEQ ID NO: 5264)	0	0	GCCCTTCAGCTAAAATAAAGG (SEQ ID NO: 5270)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,45D,45E,45F,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0787	PE2	PE5	DNMT1	DNMT1	+8 T to G	+49	GATTCCTGGTGCCAGAAACA (SEQ ID NO: 5261)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CCTGGTGCCAGAA (SEQ ID NO: 5262)	ACAGGGGGGACGGGAGGGC (SEQ ID NO: 5426)	GCCCTCCCGTCCCCCCTGTTTCTGGCACCAGG (SEQ ID NO: 5427)	0	0	GCCCTTCAGCTAAAATAAAGG (SEQ ID NO: 5270)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A,44B,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0788	PE2	PE2	VEGFA	VEGFA	+1 T to A		GATGTCTGCAGGCCAGATGA (SEQ ID NO: 5265)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCTGCAGGCCAGA (SEQ ID NO: 5266)	AGAGGGCTCCAGATGGCACATT (SEQ ID NO: 5428)	AATGTGCCATCTGGAGCCCTCTTCTGGCCTGCAGA (SEQ ID NO: 5429)	0	0	0	0
44A,44B,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0789	PE2	PE2	VEGFA	VEGFA	+1 T to C		GATGTCTGCAGGCCAGATGA (SEQ ID NO: 5265)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCTGCAGGCCAGA (SEQ ID NO: 5266)	CGAGGGCTCCAGATGGCACATT (SEQ ID NO: 5430)	AATGTGCCATCTGGAGCCCTCGTCTGGCCTGCAGA (SEQ ID NO: 5431)	0	0	0	0
44A,44B,44G,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0790	PE2	PE2	VEGFA	VEGFA	+1 T to G		GATGTCTGCAGGCCAGATGA (SEQ ID NO: 5265)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCTGCAGGCCAGA (SEQ ID NO: 5266)	GGAGGGCTCCAGATGGCACATT (SEQ ID NO: 5432)	AATGTGCCATCTGGAGCCCTCCTCTGGCCTGCAGA (SEQ ID NO: 5433)	0	0	0	0
44A,44B,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0791	PE2	PE2	VEGFA	VEGFA	+2 G to A		GATGTCTGCAGGCCAGATGA (SEQ ID NO: 5265)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCTGCAGGCCAGA (SEQ ID NO: 5266)	TAAGGGCTCCAGATGGCACATT (SEQ ID NO: 5434)	AATGTGCCATCTGGAGCCCTTATCTGGCCTGCAGA (SEQ ID NO: 5435)	0	0	0	0
44A,44B,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0792	PE2	PE2	VEGFA	VEGFA	+3 A to C		GATGTCTGCAGGCCAGATGA (SEQ ID NO: 5265)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCTGCAGGCCAGA (SEQ ID NO: 5266)	TGCGGGCTCCAGATGGCACATT (SEQ ID NO: 5436)	AATGTGCCATCTGGAGCCCGCATCTGGCCTGCAGA (SEQ ID NO: 5437)	0	0	0	0
44A,44B,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0793	PE2	PE2	VEGFA	VEGFA	+3 A to G		GATGTCTGCAGGCCAGATGA (SEQ ID NO: 5265)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCTGCAGGCCAGA (SEQ ID NO: 5266)	TGGGGGCTCCAGATGGCACATT (SEQ ID NO: 5438)	AATGTGCCATCTGGAGCCCCCATCTGGCCTGCAGA (SEQ ID NO: 5439)	0	0	0	0
44A,44B,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0794	PE2	PE2	VEGFA	VEGFA	+3 A to T		GATGTCTGCAGGCCAGATGA (SEQ ID NO: 5265)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCTGCAGGCCAGA (SEQ ID NO: 5266)	TGTGGGCTCCAGATGGCACATT (SEQ ID NO: 5267)	AATGTGCCATCTGGAGCCCACATCTGGCCTGCAGA (SEQ ID NO: 5268)	0	0	0	0
44A,44B,50A,50B,50C,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0795	PE2	PE2	VEGFA	VEGFA	+5 G to T		GATGTCTGCAGGCCAGATGA (SEQ ID NO: 5265)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCTGCAGGCCAGA (SEQ ID NO: 5266)	TGAGTGCTCCAGATGGCACATT (SEQ ID NO: 5440)	AATGTGCCATCTGGAGCACTCATCTGGCCTGCAGA (SEQ ID NO: 5441)	0	0	0	0
44A,44B,50A,50B,50C,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0796	PE2	PE2	VEGFA	VEGFA	+6 G to C		GATGTCTGCAGGCCAGATGA (SEQ ID NO: 5265)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCTGCAGGCCAGA (SEQ ID NO: 5266)	TGAGGCCTCCAGATGGCACATT (SEQ ID NO: 5442)	AATGTGCCATCTGGAGGCCTCATCTGGCCTGCAGA (SEQ ID NO: 5443)	0	0	0	0

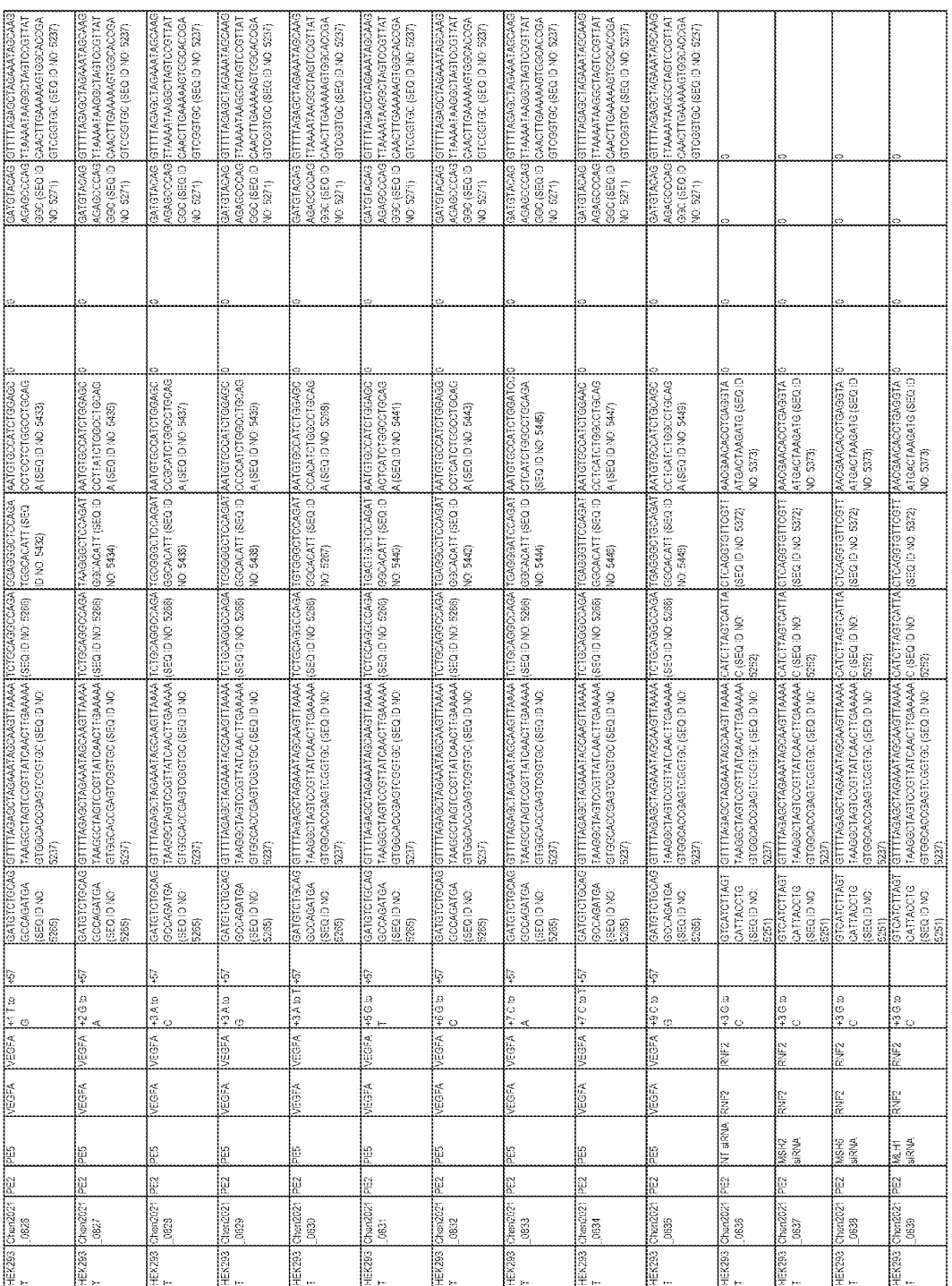
【表４３－５７】

44A,44B,44G,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0797	PE2	PE2	VEGFA	VEGFA	+7 C to A		GATGTCTGCAGGCCAGATGA (SEQ ID NO: 5265)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCTGCAGGCCAGA (SEQ ID NO: 5266)	TGAGGGATCCAGATGGCACATT (SEQ ID NO: 5444)	AATGTGCCATCTGGATCCCTCATCTGGCCTGCAGA (SEQ ID NO: 5445)	0	0	0	0
44A,44B,44G,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0798	PE2	PE2	VEGFA	VEGFA	+7 C to T		GATGTCTGCAGGCCAGATGA (SEQ ID NO: 5265)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCTGCAGGCCAGA (SEQ ID NO: 5266)	TGAGGGTTCCAGATGGCACATT (SEQ ID NO: 5446)	AATGTGCCATCTGGAACCCTCATCTGGCCTGCAGA (SEQ ID NO: 5447)	0	0	0	0
44A,44B,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0799	PE2	PE2	VEGFA	VEGFA	+9 C to G		GATGTCTGCAGGCCAGATGA (SEQ ID NO: 5265)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCTGCAGGCCAGA (SEQ ID NO: 5266)	TGAGGGCTGCAGATGGCACATT (SEQ ID NO: 5448)	AATGTGCCATCTGCAGCCCTCATCTGGCCTGCAGA (SEQ ID NO: 5449)	0	0	0	0
44A,44B,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0800	PE2	PE4	VEGFA	VEGFA	+1 T to A		GATGTCTGCAGGCCAGATGA (SEQ ID NO: 5265)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCTGCAGGCCAGA (SEQ ID NO: 5266)	AGAGGGCTCCAGATGGCACATT (SEQ ID NO: 5428)	AATGTGCCATCTGGAGCCCTCTTCTGGCCTGCAGA (SEQ ID NO: 5429)	0	0	0	0
44A,44B,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0801	PE2	PE4	VEGFA	VEGFA	+1 T to C		GATGTCTGCAGGCCAGATGA (SEQ ID NO: 5265)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCTGCAGGCCAGA (SEQ ID NO: 5266)	CGAGGGCTCCAGATGGCACATT (SEQ ID NO: 5430)	AATGTGCCATCTGGAGCCCTCGTCTGGCCTGCAGA (SEQ ID NO: 5431)	0	0	0	0
44A,44B,44G,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0802	PE2	PE4	VEGFA	VEGFA	+1 T to G		GATGTCTGCAGGCCAGATGA (SEQ ID NO: 5265)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCTGCAGGCCAGA (SEQ ID NO: 5266)	GGAGGGCTCCAGATGGCACATT (SEQ ID NO: 5432)	AATGTGCCATCTGGAGCCCTCCTCTGGCCTGCAGA (SEQ ID NO: 5433)	0	0	0	0
44A,44B,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0803	PE2	PE4	VEGFA	VEGFA	+2 G to A		GATGTCTGCAGGCCAGATGA (SEQ ID NO: 5265)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCTGCAGGCCAGA (SEQ ID NO: 5266)	TAAGGGCTCCAGATGGCACATT (SEQ ID NO: 5434)	AATGTGCCATCTGGAGCCCTTATCTGGCCTGCAGA (SEQ ID NO: 5435)	0	0	0	0
44A,44B,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0804	PE2	PE4	VEGFA	VEGFA	+3 A to C		GATGTCTGCAGGCCAGATGA (SEQ ID NO: 5265)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCTGCAGGCCAGA (SEQ ID NO: 5266)	TGCGGGCTCCAGATGGCACATT (SEQ ID NO: 5436)	AATGTGCCATCTGGAGCCCGCATCTGGCCTGCAGA (SEQ ID NO: 5437)	0	0	0	0
44A,44B,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0805	PE2	PE4	VEGFA	VEGFA	+3 A to G		GATGTCTGCAGGCCAGATGA (SEQ ID NO: 5265)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCTGCAGGCCAGA (SEQ ID NO: 5266)	TGGGGGCTCCAGATGGCACATT (SEQ ID NO: 5438)	AATGTGCCATCTGGAGCCCCCATCTGGCCTGCAGA (SEQ ID NO: 5439)	0	0	0	0
44A,44B,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0806	PE2	PE4	VEGFA	VEGFA	+3 A to T		GATGTCTGCAGGCCAGATGA (SEQ ID NO: 5265)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCTGCAGGCCAGA (SEQ ID NO: 5266)	TGTGGGCTCCAGATGGCACATT (SEQ ID NO: 5267)	AATGTGCCATCTGGAGCCCACATCTGGCCTGCAGA (SEQ ID NO: 5268)	0	0	0	0
44A,44B,50A,50B,50C,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0807	PE2	PE4	VEGFA	VEGFA	+5 G to T		GATGTCTGCAGGCCAGATGA (SEQ ID NO: 5265)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCTGCAGGCCAGA (SEQ ID NO: 5266)	TGAGTGCTCCAGATGGCACATT (SEQ ID NO: 5440)	AATGTGCCATCTGGAGCACTCATCTGGCCTGCAGA (SEQ ID NO: 5441)	0	0	0	0
44A,44B,50A,50B,50C,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0808	PE2	PE4	VEGFA	VEGFA	+6 G to C		GATGTCTGCAGGCCAGATGA (SEQ ID NO: 5265)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCTGCAGGCCAGA (SEQ ID NO: 5266)	TGAGGCCTCCAGATGGCACATT (SEQ ID NO: 5442)	AATGTGCCATCTGGAGGCCTCATCTGGCCTGCAGA (SEQ ID NO: 5443)	0	0	0	0
44A,44B,44G,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0809	PE2	PE4	VEGFA	VEGFA	+7 C to A		GATGTCTGCAGGCCAGATGA (SEQ ID NO: 5265)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCTGCAGGCCAGA (SEQ ID NO: 5266)	TGAGGGATCCAGATGGCACATT (SEQ ID NO: 5444)	AATGTGCCATCTGGATCCCTCATCTGGCCTGCAGA (SEQ ID NO: 5445)	0	0	0	0
44A,44B,44G,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0810	PE2	PE4	VEGFA	VEGFA	+7 C to T		GATGTCTGCAGGCCAGATGA (SEQ ID NO: 5265)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCTGCAGGCCAGA (SEQ ID NO: 5266)	TGAGGGTTCCAGATGGCACATT (SEQ ID NO: 5446)	AATGTGCCATCTGGAACCCTCATCTGGCCTGCAGA (SEQ ID NO: 5447)	0	0	0	0
44A,44B,50A,50B,50G,51D	HEK293T	Chen2021_0811	PE2	PE4	VEGFA	VEGFA	+9 C to G		GATGTCTGCAGGCCAGATGA (SEQ ID NO: 5265)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCTGCAGGCCAGA (SEQ ID NO: 5266)	TGAGGGCTGCAGATGGCACATT (SEQ ID NO: 5448)	AATGTGCCATCTGCAGCCCTCATCTGGCCTGCAGA (SEQ ID NO: 5449)	0	0	0	0
44A,44B,45E,45F,50A,50B,50G,51B,51D	HEK293T	Chen2021_0812	PE2	PE3	VEGFA	VEGFA	+1 T to A	+57	GATGTCTGCAGGCCAGATGA (SEQ ID NO: 5265)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCTGCAGGCCAGA (SEQ ID NO: 5266)	AGAGGGCTCCAGATGGCACATT (SEQ ID NO: 5428)	AATGTGCCATCTGGAGCCCTCTTCTGGCCTGCAGA (SEQ ID NO: 5429)	0	0	GATGTACAGAGAGCCCAGGGC (SEQ ID NO: 5271)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)

【表４３－５８】

44A, 44B, 45E, 45F, 50A, 50B, 50G, 51B, 51D	HEK293T	Chen2021_0813	PE2	PE3	VEGFA	VEGFA	+1 T to C	+57	GATGTCTGTGCAG GCCAGATGA (SEQ ID NO: 5265)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAA TAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAA GTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ITCTGCAG9CCAGA	CGAGGCCTCCAGAT	AATGTGCCATCTGGAGC	0		GATGTACAG GCCAGATGA (SEQ ID NO: 5431)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAG TAAAATAAGGCTAGTCCGTTATC AACTTGAAAAAGTGGCACCGA GTCCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A, 44B, 44G, 45E, 45F, 50A, 50B, 50G, 51B, 51D	HEK293T	Chen2021_0814	PE2	PE3	VEGFA	VEGFA	+1 T to G	+57	GATGTCTGTGCAG CGCCAGATGA (SEQ ID NO: 5265)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAA TAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAA GTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ITCTGCAG9CCAGA	G9AG9G9GTCCAGA	AATGTGCCATCTGGAGC	0		GATGTACAG CGCCAGATGA (SEQ ID NO: 5433)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAG TAAAATAAGGCTAGTCCGTTATC AACTTGAAAAAGTGGCACCGA GTCCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A, 44B, 45E, 45F, 50A, 50B, 50G, 51B, 51D	HEK293T	Chen2021_0815	PE2	PE3	VEGFA	VEGFA	+2 G to A	+57	GATGTCTGTGCAG GCCAGATGA (SEQ ID NO: 5265)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAA TAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAA GTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ITCTGCAG9CCAGA	TAAG9GCTCCAGAT	AATGTGCCATCTGGAGC	0		GATGTACAG AGAGCCCAG (SEQ ID NO: 5435)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAG TAAAATAAGGCTAGTCCGTTAT CAACTTGAAAAAGTGGCACCGA GTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44A, 44B, 45E, 45F, 50A, 50B, 50G, 51B, 51D	HEK293T	Chen2021_0816	PE2	PE3	VEGFA	VEGFA	+3 A to C	+57	GATGTCTGTGCAG GCCAGATGA (SEQ ID NO: 5265)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAA TAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAA GTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ITCTGCAG9CCAGA	TCGG9GGTCCAGAT	AATGTGCCATCTGGAGC	0		GATGTACAG AGAGCCCAG (SEQ ID NO: 5436)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAG TAAAATAAGGCTAGTCCGTTAT CCCGCATCTGGCCTGCAG (SEQ ID NO: 5437)	0
44A, 44B, 45E, 45F, 50A, 50B, 50G, 51B, 51D	HEK293T	Chen2021_0817	PE2	PE3	VEGFA	VEGFA	+3 A to G	+57	GATGTCTGTGCAG GCCAGATGA (SEQ ID NO: 5265)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAA TAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAA GTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ITCTGCAG9CCAGA	TG9GGGGTCCAGAT	AATGTGCCATCTGGAGC	0		GATGTACAG AGAGCCCAG (SEQ ID NO: 5438)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAG TAAAATAAGGCTAGTCCGTTAT CGCCACATT (SEQ ID NO: 5439)	0
44A, 44B, 45E, 45F, 50A, 50B, 50G, 51B, 51D	HEK293T	Chen2021_0818	PE2	PE3	VEGFA	VEGFA	+3 A to T	+57	GATGTCTGTGCAG GCCAGATGA (SEQ ID NO: 5265)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAA TAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAA GTGGCACAGCGAGTCCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ITCTGCAG9CCAGA	TGTGGGGTCCAGAT	AATGTGCCATCTGGAGC	0		GATGTACAG GGCACATT (SEQ ID NO: 5267)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAG TAAAATAAGGCTAGTCCGTTAT CAACTTGAAAAAGTGGCACCGA GTCCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	0
44A, 44B, 45E, 45F, 50C, 50G, 51B, 51D	HEK293T	Chen2021_0819	PE2	PE3	VEGFA	VEGFA	+5 G to T	+57	GATGTCTGTGCAG CCCAGATGA (SEQ ID NO: 5265)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAA TAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAA GTGGCACAGCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ITCTGCAG9CCAGA	TAG9GCCTCCAGAT	AATGTGCCATCTGGAGC	0		GATGTACAG ACTCACATCTGGCCTGCAG (SEQ ID NO: 5440)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAG TAAAATAAGGCTAGTCCGTTAT CAACTTGAAAAAGTGGCACCGA GTCCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	0
44A, 44B, 45E, 45F, 50A, 50B, 50G, 51B, 51D	HEK293T	Chen2021_0820	PE2	PE3	VEGFA	VEGFA	+6 G to C	+57	GATGTCTGTGCAG CGCCAGATGA (SEQ ID NO: 5265)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAA TAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAA GTGGCACAGCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ITCTGCAG9CCAGA	TCAG9GCCTCCAGAT	AATGTGCCATCTGGAGC	0		GATGTACAG ACGTCACATCTGGCCTGCAG (SEQ ID NO: 5441)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAG TAAAATAAGGCTAGTCCGTTAT CAACTTGAAAAAGTGGCACCGA GTCCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	0
44A, 44B, 44G, 45E, 45F, 50A, 50B, 50C, 50G, 51B, 51D	HEK293T	Chen2021_0821	PE2	PE3	VEGFA	VEGFA	+7 C to A	+57	GATGTCTGTGCAG GCCAGATGA (SEQ ID NO: 5265)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAA TAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAA GTGGCACAGCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ITCTGCAG9CCAGA	TCAG9GGATCCAGAT	AATGTGCCATCTGGAGC	0		GATGTACAG AGAGCCCAG (SEQ ID NO: 5443)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAG TAAAATAAGGCTAGTCCGTTAT CAACTTGAAAAAGTGGCACCGA GTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	0
44A, 44B, 44G, 45E, 45F, 50A, 50B, 50G, 51B, 51D	HEK293T	Chen2021_0822	PE2	PE3	VEGFA	VEGFA	+7 C to T	+57	GATGTCTGTGCAG GCCAGATGA (SEQ ID NO: 5265)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAA TAAG9GCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAA GTG9CGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5227)	ITCTGCAG9CCAGA	TCAG9GGTTCCAGAT	AATGTGCCATCTGGAGC	0		GATGTACAG AGAGCCCAG (SEQ ID NO: 5444)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAG TAAAATAAGGCTAGTCCGTTAT CGGCACATT (SEQ ID NO: 5444)	0
44A, 44B, 44G, 45E, 45F, 50A, 50B, 50G, 51B, 51D	HEK293T	Chen2021_0823	PE2	PE3	VEGFA	VEGFA	+9 C to G	+57	GATGTCTGTGCAG GCCAGATGA (SEQ ID NO: 5265)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAA TAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAA GTGGCACAGCGAGTCCGTTGC (SEQ ID NO: 5237)	ITCTGCAG9CCAGA	TGAG9GCCTCCAGAT	AATGTGCCATCTGGAGC	0		GATGTACAG AGAGCCCAG (SEQ ID NO: 5445)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAG TAAAATAAGGCTAGTCCGTTAT CTCATCTGTGGCCTGCAGA (SEQ ID NO: 5445)	0
44A, 44B, 44G, 45E, 45F, 50A, 50B, 50G, 51B, 51D	HEK293T	Chen2021_0824	PE2	PE5	VEGFA	VEGFA	+1 T to A	+57	GATGTCTGTGCAG GCCAGATGA (SEQ ID NO: 5265)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAA TAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAA GTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ITCTGCAG9CCAGA	AGAGCGCCTCCAGAT	AATGTGCCATCTGGAGC	0		GATGTACAG AGAGCCCAG (SEQ ID NO: 5429)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAG TAAAATAAGGCTAGTCCGTTAT CCTCTTCTGGCCTGCAG (SEQ ID NO: 5429)	0
44A, 44B, 45E, 45F, 50A, 50B, 50G, 51B, 51D	HEK293T	Chen2021_0825	PE2	PE5	VEGFA	VEGFA	+1 T to C	+57	GATGTCTGTGCAG GCCAGATGA (SEQ ID NO: 5265)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAA TAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAA GTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ITCTGCAG9CCAGA	CGAG9G9GTCCAGAT	AATGTGCCATCTGGAGC	0		GATGTACAG AGAGCCCAG (SEQ ID NO: 5430)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAG TAAAATAAGGCTAGTCCGTTAT CCTCGTCTG9CCTGCAG (SEQ ID NO: 5431)	0

【表４３－５９】



【表４３－６０】

50D	HEK293T	Chen2021_0840	PE2	PMS2 siRNA	RNP2	RNP2	+3 G to C	+41	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTATC (SEQ ID NO: 5252)	CTCAGGTGTTCGTTT (SEQ ID NO: 5372)	AAGGAACACGTGAGGTA ATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5373)	0	0	GTCAACCAT TAAGCAAAA CAT (SEQ ID NO: 5269)	0	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
50D	HEK293T	Chen2021_0841	PE2	NT siRNA	RNP2	RNP2	+3 G to C	+41	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTATC (SEQ ID NO: 5252)	CTCAGGTGTTCGTTT (SEQ ID NO: 5372)	AAGGAACACGTGAGGTA ATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5373)	0	0	GTCAACCAT TAAGCAAAA CAT (SEQ ID NO: 5269)	0	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
50D	HEK293T	Chen2021_0842	PE2	MSH2 siRNA	RNP2	RNP2	+3 G to C	+41	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTATC (SEQ ID NO: 5252)	CTCAGGTGTTCGTTT (SEQ ID NO: 5372)	AAGGAACACGTGAGGTA ATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5373)	0	0	GTCAACCAT TAAGCAAAA CAT (SEQ ID NO: 5269)	0	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
50D	HEK293T	Chen2021_0843	PE2	MSH6 siRNA	RNP2	RNP2	+3 G to C	+41	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTATC (SEQ ID NO: 5252)	CTCAGGTGTTCGTTT (SEQ ID NO: 5372)	AAGGAACACGTGAGGTA ATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5373)	0	0	GTCAACCAT TAAGCAAAA CAT (SEQ ID NO: 5269)	0	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
50D	HEK293T	Chen2021_0844	PE2	MLH1 siRNA	RNP2	RNP2	+3 G to C	+41	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTATC (SEQ ID NO: 5252)	CTCAGGTGTTCGTTT (SEQ ID NO: 5372)	AACGAACACGTGAGGTA ATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5373)	0	0	GTCAACCAT TAAGCAAAA CAT (SEQ ID NO: 5269)	0	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
50D	HEK293T	Chen2021_0845	PE2	PMS2 siRNA	RNP2	RNP2	+3 G to C	+41	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTATC (SEQ ID NO: 5252)	CTCAGGTGTTCGTTT (SEQ ID NO: 5372)	AAGGAACACGTGAGGTA ATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5373)	0	0	GTCAACCAT TAAGCAAAA CAT (SEQ ID NO: 5269)	0	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
50E	HAP1 wild-type	Chen2021_0846	PE2-P2A-BSD	PE2 NT siRNA	RNP2	RNP2	+3 G to C	+41	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTATC (SEQ ID NO: 5252)	CTCAGGTGTTCGTTT (SEQ ID NO: 5372)	AAGGAACACGTGAGGTA ATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5373)	0	0	0	0	0
50E	HAP1 ΔMSH2	Chen2021_0847	PE2-P2A-BSD	PE2 MSH2 siRNA	RNP2	RNP2	+3 G to C	+41	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTATC (SEQ ID NO: 5252)	CTCAGGTGTTCGTTT (SEQ ID NO: 5372)	AAGGAACACGTGAGGTA ATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5373)	0	0	0	0	0
50E	HAP1 ΔMLH1	Chen2021_0848	PE2-P2A-BSD	PE2 MLH1 siRNA	RNP2	RNP2	+3 G to C	+41	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTATC (SEQ ID NO: 5252)	CTCAGGTGTTCGTTT (SEQ ID NO: 5372)	AAGGAACACGTGAGGTA ATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5373)	0	0	0	0	0
50E	HAP1 wild-type	Chen2021_0849	PE2-P2A-BSD	PE3 NT siRNA	RNP2	RNP2	+3 G to C	+41	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTATC (SEQ ID NO: 5252)	CTCAGGTGTTCGTTT (SEQ ID NO: 5372)	AACGAACACGTGAGGTA ATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5373)	0	0	GTCAACCAT TAAGCAAAA CAT (SEQ ID NO: 5269)	0	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
50E	HAP1 ΔMSH2	Chen2021_0850	PE2-P2A-BSD	PE3 MSH2 siRNA	RNP2	RNP2	+3 G to C	+41	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTATC (SEQ ID NO: 5252)	CTCAGGTGTTCGTTT (SEQ ID NO: 5372)	AAGGAACACGTGAGGTA ATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5373)	0	0	GTCAACCAT TAAGCAAAA CAT (SEQ ID NO: 5269)	0	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
50E	HAP1 ΔMLH1	Chen2021_0851	PE2-P2A-BSD	PE3 MLH1 siRNA	RNP2	RNP2	+3 G to C	+41	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTATC (SEQ ID NO: 5252)	CTCAGGTGTTCGTTT (SEQ ID NO: 5372)	AAGGAACACGTGAGGTA ATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5373)	0	0	GTCAACCAT TAAGCAAAA CAT (SEQ ID NO: 5269)	0	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
50F	HAP1 CRISPRi cells with integrase at the AAVS1 locus	Chen2021_0852	SapPE 2-P2 A-BS D	PE2, NT sgRNA	pPC1000 built site	pPC1000 built site	+6 G to A		GTTCTGATAGGCAGCCTGCACGTGTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5262)	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAATTACAGAATCAATTACTTATAAACAAGGCAAAATGCCGTGTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5163)	AGGCCTGCACAG (SEQ ID NO: 5456)	TGGTGAGGTGAATTCAGCTCACCATGG (SEQ ID NO: 5457)	GAATTCACCTCACCAGTGG CAGGCT (SEQ ID NO: 5458)	0	0	GTCAACCAT TAAGCAAAA CAT (SEQ ID NO: 5269)	0	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)

【表４３－６１】

50F	HeLa CRISPRi cells with integrated pPC1000 (non-	Chen2021_0853	SaPE2-P2A-BSD	PE2, NT CRISPRi sgRNA	pPC1000 edit site	pPC1000 edit site	+6 G to C		GTCTGATAGGCAGCCTGCACTGG (SEQ ID NO: 5182)	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAATTACAGAATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGTGTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5183)	AGCCTGCAC (SEQ ID NO: 5184)	TGGTGCGGTGAATTC (SEQ ID NO: 5185)	GAATTCACCGCACCAGTGCAGGCT (SEQ ID NO: 5186)	0	0	0	0
50F	HeLa CRISPRi cells with integrated pPC1000 (non-	Chen2021_0854	SaPE2-P2A-BSD	PE2, NT CRISPRi sgRNA	pPC1000 edit site	pPC1000 edit site	+6 G to T		GTCTGATAGGCAGCCTGCACTGG (SEQ ID NO: 5182)	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAATTACAGAATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGTGTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5183)	AGCCTGCAC (SEQ ID NO: 5184)	TGGTGTGGTGAATTC (SEQ ID NO: 5452)	GAATTCACCACACCAGTGCAGGCT (SEQ ID NO: 5453)	0	0	0	0
50F	HeLa CRISPRi cells with integrated pPC1000 (non-	Chen2021_0855	SaPE2-P2A-BSD	PE3+50, NT CRISPRi sgRNA	pPC1000 edit site	pPC1000 edit site	+6 G to A	+50	GTCTGATAGGCAGCCTGCACTGG (SEQ ID NO: 5182)	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAATTACAGAATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGTGTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5183)	AGCCTGCAC (SEQ ID NO: 5184)	TGGTGAGGTGAATTC (SEQ ID NO: 5450)	GAATTCACCTCACCAGTGCAGGCT (SEQ ID NO: 5451)	0	0	GGTTCAACAAAATATTGTCGAG (SEQ ID NO: 5187)	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAATTACAGAATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGTGTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5183)
50F	HeLa CRISPRi cells with integrated pPC1000 (non-	Chen2021_0856	SaPE2-P2A-BSD	PE3+50, NT CRISPRi sgRNA	pPC1000 edit site	pPC1000 edit site	+6 G to C	+50	GTCTGATAGGCAGCCTGCACTGG (SEQ ID NO: 5182)	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAATTACAGAATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGTGTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5183)	AGCCTGCAC (SEQ ID NO: 5184)	TGGTGCGGTGAATTC (SEQ ID NO: 5185)	GAATTCACCGCACCAGTGCAGGCT (SEQ ID NO: 5186)	0	0	GGTTCAACAAAATATTGTCGAG (SEQ ID NO: 5187)	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAATTACAGAATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGTGTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5183)
50F	HeLa CRISPRi cells with integrated pPC1000 (non-	Chen2021_0857	SaPE2-P2A-BSD	PE3+50, NT CRISPRi sgRNA	pPC1000 edit site	pPC1000 edit site	+6 G to T	+50	GTCTGATAGGCAGCCTGCACTGG (SEQ ID NO: 5182)	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAATTACAGAATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGTGTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5183)	AGCCTGCAC (SEQ ID NO: 5184)	TGGTGTGGTGAATTC (SEQ ID NO: 5452)	GAATTCACCACACCAGTGCAGGCT (SEQ ID NO: 5453)	0	0	GGTTCAACAAAATATTGTCGAG (SEQ ID NO: 5187)	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAATTACAGAATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGTGTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5183)
50F	HeLa CRISPRi cells with integrated pPC1000 (non-	Chen2021_0858	SaPE2-P2A-BSD	PE2, MSH2-targeting CRISPRi sgRNA	pPC1000 edit site	pPC1000 edit site	+6 G to A		GTCTGATAGGCAGCCTGCACTGG (SEQ ID NO: 5182)	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAATTACAGAATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGTGTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5183)	AGCCTGCAC (SEQ ID NO: 5184)	TGGTGAGGTGAATTC (SEQ ID NO. 5450)	GAATTCACCTCACCAGTGCAGGCT (SEQ ID NO. 5451)	0	0	0	0
50F	HeLa CRISPRi cells with integrated pPC1000 (non-	Chen2021_0859	SaPE2-P2A-BSD	PE2, MSH2-targeting CRISPRi sgRNA	pPC1000 edit site	pPC1000 edit site	+6 G to C		GTCTGATAGGCAGCCTGCACTGG (SEQ ID NO: 5182)	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAATTACAGAATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGTGTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5183)	AGCCTGCAC (SEQ ID NO: 5184)	TGGTGCGGTGAATTC (SEQ ID NO: 5185)	GAATTCACCGCACCAGTGCAGGCT (SEQ ID NO: 5186)	0	0	0	0
50F	HeLa CRISPRi cells with integrated pPC1000 (non-	Chen2021_0860	SaPE2-P2A-BSD	PE2, MSH2-targeting CRISPRi sgRNA	pPC1000 edit site	pPC1000 edit site	+6 G to T		GTCTGATAGGCAGCCTGCACTGG (SEQ ID NO: 5182)	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAATTACAGAATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGTGTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5183)	AGCCTGCAC (SEQ ID NO: 5184)	TGGTGTGGTGAATTC (SEQ ID NO. 5452)	GAATTCACCACACCAGTGCAGGCT (SEQ ID NO. 5453)	0	0	0	0
50F	HeLa CRISPRi cells with integrated pPC1000 (non-	Chen2021_0861	SaPE2-P2A-BSD	PE3+50, MSH2-targeting CRISPRi sgRNA	pPC1000 edit site	pPC1000 edit site	+6 G to A	+50	GTCTGATAGGCAGCCTGCACTGG (SEQ ID NO: 5182)	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAATTACAGAATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGTGTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5183)	AGCCTGCAC (SEQ ID NO: 5184)	TGGTGAGGTGAATTC (SEQ ID NO: 5450)	GAATTCACCTCACCAGTGCAGGCT (SEQ ID NO: 5451)	0	0	GGTTCAACAAAATATTGTCGAG (SEQ ID NO: 5187)	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAATTACAGAATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGTGTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5183)

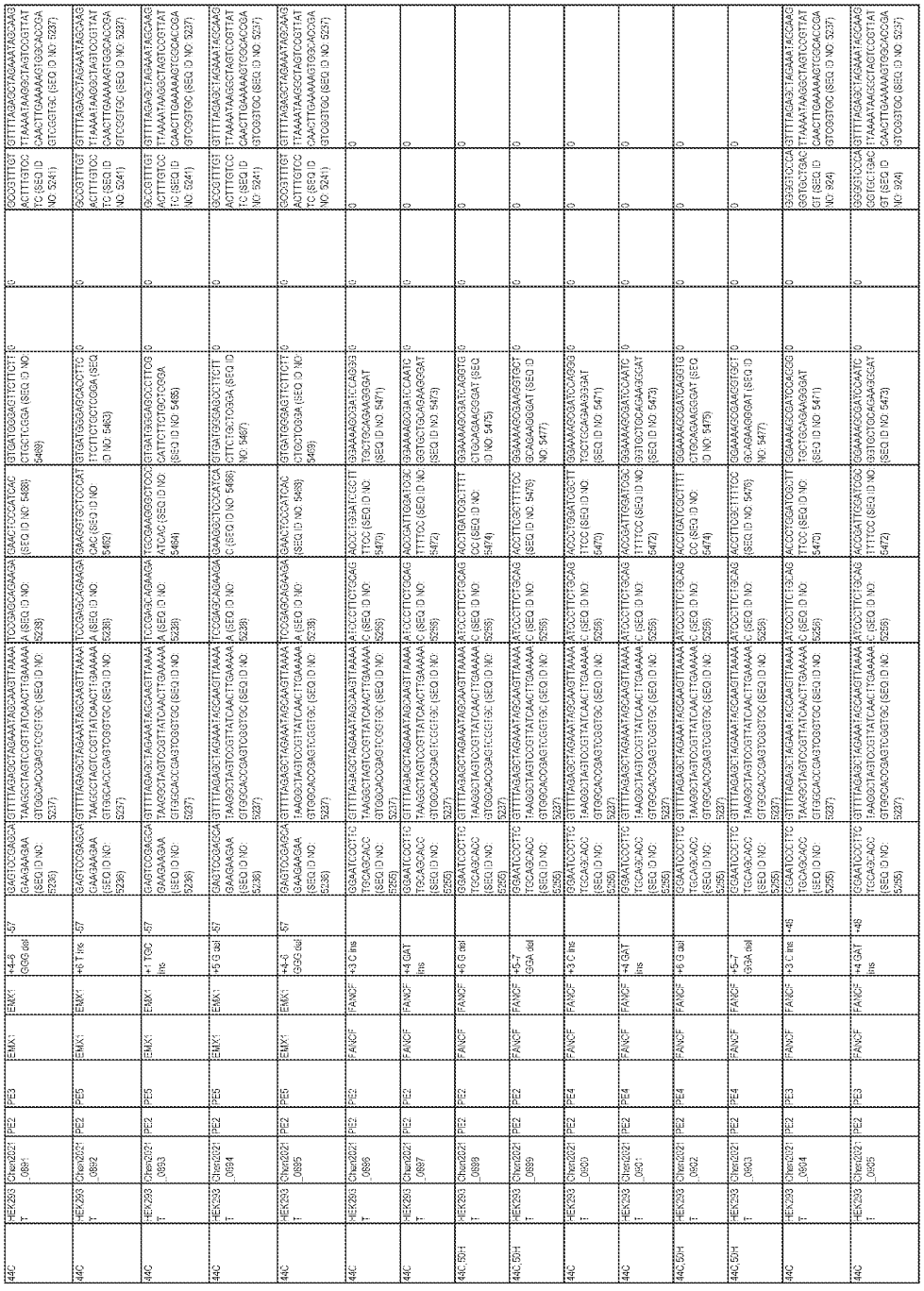
【表４３－６２】

50F	HeLa CRISPRi cells with integrated pPC1000 (non-	Chen2021_0862	SaPE2-P2A-BSD	PE3+50, MSH2-targeting CRISPRi sgRNA	pPC1000 edit site	pPC1000 edit site	+6 G to C	+50	GTCTGATAGGCAGCCTGCACTGG (SEQ ID NO: 5182)	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAATTACAGAATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGTGTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5183)	AGCCTGCAC (SEQ ID NO: 5184)	TGGTGCGGTGAATTC (SEQ ID NO: 5185)	GAATTCACCGCACCAGTGCAGGCT (SEQ ID NO: 5186)	0	0	GGTTCAACAAAATATTGTCGAG (SEQ ID NO: 5187)	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAATTACAGAATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGTGTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5183)
50F	HeLa CRISPRi cells with integrated pPC1000 (non-	Chen2021_0863	SaPE2-P2A-BSD	PE3+50, MSH2-targeting CRISPRi sgRNA	pPC1000 edit site	pPC1000 edit site	+6 G to T	+50	GTCTGATAGGCAGCCTGCACTGG (SEQ ID NO: 5182)	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAATTACAGAATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGTGTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5183)	AGCCTGCAC (SEQ ID NO: 5184)	TGGTGTGGTGAATTC (SEQ ID NO: 5452)	GAATTCACCACACCAGTGCAGGCT (SEQ ID NO: 5453)	0	0	GGTTCAACAAAATATTGTCGAG (SEQ ID NO: 5187)	GTTTTAGTACTCTGTAATGAAAATTACAGAATCTACTAAAACAAGGCAAAATGCCGTGTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGA (SEQ ID NO: 5183)
44C,50H	HEK293T	Chen2021_0864	PE2	PE2	HEK3	HEK3	+1 A ins		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	ATGATGGCAGA (SEQ ID NO: 5454)	TCTGCCATCATCGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5455)	0	0	0	0
44C,50H	HEK293T	Chen2021_0865	PE2	PE2	HEK3	HEK3	+1 CTT ins		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	CTTTGATGGCAGA (SEQ ID NO: 5456)	TCTGCCATCAAAGCGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5457)	0	0	0	0
44C,50H	HEK293T	Chen2021_0866	PE2	PE2	HEK3	HEK3	+1 T del		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	GATGGCAGA (SEQ ID NO: 5458)	TCTGCCATCCGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5459)	0	0	0	0
44C,50H	HEK293T	Chen2021_0867	PE2	PE2	HEK3	HEK3	+1–3 TGA del		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGGCAGAGGAAAGGAAGCCCTGCTTCCTCCA (SEQ ID NO: 5460)	TGGAGGAAGCAGGGCTTCCTTTCCTCTGCCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5461)	0	0	0	0
44C,50H	HEK293T	Chen2021_0868	PE2	PE4	HEK3	HEK3	+1 A ins		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	ATGATGGCAGA (SEQ ID NO: 5454)	TCTGCCATCATCGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5455)	0	0	0	0
44C,50H	HEK293T	Chen2021_0869	PE2	PE4	HEK3	HEK3	+1 CTT ins		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	CTTTGATGGCAGA (SEQ ID NO: 5456)	TCTGCCATCAAAGCGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5457)	0	0	0	0
44C,50H	HEK293T	Chen2021_0870	PE2	PE4	HEK3	HEK3	+1 T del		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	GATGGCAGA (SEQ ID NO: 5458)	TCTGCCATCCGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5459)	0	0	0	0
44C,50H	HEK293T	Chen2021_0871	PE2	PE4	HEK3	HEK3	+1–3 TGA del		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGGCAGAGGAAAGGAAGCCCTGCTTCCTCCA (SEQ ID NO: 5460)	TGGAGGAAGCAGGGCTTCCTTTCCTCTGCCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5461)	0	0	0	0
44C	HEK293T	Chen2021_0872	PE2	PE3	HEK3	HEK3	+1 A ins	+90	GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	ATGATGGCAGA (SEQ ID NO: 5454)	TCTGCCATCATCGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5455)	0	0	GTCAACCAGTATCCCGGTGC (SEQ ID NO: 5235)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44C	HEK293T	Chen2021_0873	PE2	PE3	HEK3	HEK3	+1 CTT ins	+90	GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	CTTTGATGGCAGA (SEQ ID NO: 5456)	TCTGCCATCAAAGCGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5457)	0	0	GTCAACCAGTATCCCGGTGC (SEQ ID NO: 5235)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44C	HEK293T	Chen2021_0874	PE2	PE3	HEK3	HEK3	+1 T del	+90	GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	GATGGCAGA (SEQ ID NO: 5458)	TCTGCCATCCGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5459)	0	0	GTCAACCAGTATCCCGGTGC (SEQ ID NO: 5235)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44C	HEK293T	Chen2021_0875	PE2	PE3	HEK3	HEK3	+1–3 TGA del	+90	GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGGCAGAGGAAAGGAAGCCCTGCTTCCTCCA (SEQ ID NO: 5460)	TGGAGGAAGCAGGGCTTCCTTTCCTCTGCCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5461)	0	0	GTCAACCAGTATCCCGGTGC (SEQ ID NO: 5235)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)

【表４３－６３】

44C	HEK293T	Chen2021_0876	PE2	PE5	HEK3	HEK3	+1 A ins	+90	GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	ATGATGGCAGA (SEQ ID NO: 5454)	TCTGCCATCATCGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5455)	0	0	GTCAACCAGTATCCCGGTGC (SEQ ID NO: 5235)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44C	HEK293T	Chen2021_0877	PE2	PE5	HEK3	HEK3	+1 CTT ins	+90	GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	CTTTGATGGCAGA (SEQ ID NO: 5456)	TCTGCCATCAAAGCGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5457)	0	0	GTCAACCAGTATCCCGGTGC (SEQ ID NO: 5235)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44C	HEK293T	Chen2021_0878	PE2	PE5	HEK3	HEK3	+1 T del	+90	GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	GATGGCAGA (SEQ ID NO: 5458)	TCTGCCATCCGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5459)	0	0	GTCAACCAGTATCCCGGTGC (SEQ ID NO: 5235)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44C	HEK293T	Chen2021_0879	PE2	PE5	HEK3	HEK3	+1–3 TGA del	+90	GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGGCAGAGGAAAGGAAGCCCTGCTTCCTCCA (SEQ ID NO: 5460)	TGGAGGAAGCAGGGCTTCCTTTCCTCTGCCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5461)	0	0	GTCAACCAGTATCCCGGTGC (SEQ ID NO: 5235)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44C,50H	HEK293T	Chen2021_0880	PE2	PE2	EMX1	EMX1	+6 T ins		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5462)	GTGATGGGAGCACCTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5463)	0	0	0	0
44C,50H	HEK293T	Chen2021_0881	PE2	PE2	EMX1	EMX1	+1 TGC ins		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	TGCGAAGGGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5464)	GTGATGGGAGCCCTTCGCATTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5465)	0	0	0	0
44C,50H	HEK293T	Chen2021_0882	PE2	PE2	EMX1	EMX1	+5 G del		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5466)	GTGATGGGAGCCTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5467)	0	0	0	0
44C,50H	HEK293T	Chen2021_0883	PE2	PE2	EMX1	EMX1	+4–6 GGG del		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAACTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5468)	GTGATGGGAGTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5469)	0	0	0	0
44C,50H	HEK293T	Chen2021_0884	PE2	PE4	EMX1	EMX1	+6 T ins		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5462)	GTGATGGGAGCACCTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5463)	0	0	0	0
44C,50H	HEK293T	Chen2021_0885	PE2	PE4	EMX1	EMX1	+1 TGC ins		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	TGCGAAGGGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5464)	GTGATGGGAGCCCTTCGCATTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5465)	0	0	0	0
44C,50H	HEK293T	Chen2021_0886	PE2	PE4	EMX1	EMX1	+5 G del		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5466)	GTGATGGGAGCCTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5467)	0	0	0	0
44C,50H	HEK293T	Chen2021_0887	PE2	PE4	EMX1	EMX1	+4–6 GGG del		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAACTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5468)	GTGATGGGAGTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5469)	0	0	0	0
44C	HEK293T	Chen2021_0888	PE2	PE3	EMX1	EMX1	+6 T ins	-57	GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5462)	GTGATGGGAGCACCTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5463)	0	0	GCCGTTTGTACTTTGTCCTC (SEQ ID NO: 5241)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44C	HEK293T	Chen2021_0889	PE2	PE3	EMX1	EMX1	+1 TGC ins	-57	GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	TGCGAAGGGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5464)	GTGATGGGAGCCCTTCGCATTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5465)	0	0	GCCGTTTGTACTTTGTCCTC (SEQ ID NO: 5241)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44C	HEK293T	Chen2021_0890	PE2	PE3	EMX1	EMX1	+5 G del	-57	GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5466)	GTGATGGGAGCCTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5467)	0	0	GCCGTTTGTACTTTGTCCTC (SEQ ID NO: 5241)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)

【表４３－６４】



44C	HEK293T	Chen2021_0881	PE2	PE3	EMX1	EMX1	+4-5 GGG del	-57	GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAAGA (SEQ ID NO: 5238)	GAACTCCGATCAC (SEQ ID NO: 5468)	GTGATGGGAGTTCTTCGTTC (SEQ ID NO: 5469)	0	GCCGTTTGT	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44C	HEK293T	Chen2021_0882	PE2	PE5	EMX1	EMX1	+6 T ins	-57	GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAAGA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTTCGTCCCAT (SEQ ID NO: 5462)	GTGATGGGAGTTCTTCGTTC (SEQ ID NO: 5463)	0	GCCGTTTGT	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44C	HEK293T	Chen2021_0883	PE2	PE5	EMX1	EMX1	+1 TGC ins	-57	GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAAGA (SEQ ID NO: 5238)	TCGCGAAGGGCTCCC (SEQ ID NO: 5464)	GTGATGGGAGTTCTTCGTTC (SEQ ID NO: 5465)	0	GCCGTTTGT	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44C	HEK293T	Chen2021_0884	PE2	PE5	EMX1	EMX1	+5 G del	-57	GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAAGA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGGTTCCCATCA (SEQ ID NO: 5466)	GTGATGGGAGTTCTTCGTTC (SEQ ID NO: 5467)	0	GCCGTTTGT	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44C	HEK293T	Chen2021_0885	PE2	PE5	EMX1	EMX1	+4-5 GGG del	-57	GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAAGA (SEQ ID NO: 5238)	GAACTCCGATCAC (SEQ ID NO: 5468)	GTGATGGGAGTTCTTCGTTC (SEQ ID NO: 5469)	0	GCCGTTTGT	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44C	HEK293T	Chen2021_0886	PE2	PE2	FANCF	FANCF	+3 C ins	-46	GGAAATCCCTTC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATCCCTTCTGCAG (SEQ ID NO: 5256)	ACCCTGGATTCCGTT (SEQ ID NO: 5470)	GGAAAAACCGATCCAGGGTC (SEQ ID NO: 5471)	0	GCCGTTTGT	0
44C	HEK293T	Chen2021_0887	PE2	PE2	FANCF	FANCF	+4 GAT ins	-46	GGAAATCCCTTC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATCCCTTCTGCAG (SEQ ID NO: 5256)	ACCGATTGGATCCAATC (SEQ ID NO: 5472)	GGAAAAACCGATCCAGGGTC (SEQ ID NO: 5473)	0	GCCGTTTGT	0
44C_5DH	HEK293T	Chen2021_0888	PE2	PE2	FANCF	FANCF	+6 G del	-46	GGAAATCCCTTC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATCCCTTCTGCAG (SEQ ID NO: 5256)	ACCTGATCCTTTT (SEQ ID NO: 5474)	GGAAAAACCGATCCAGGTG (SEQ ID NO: 5475)	0	GCCGTTTGT	0
44C_5DH	HEK293T	Chen2021_0889	PE2	PE2	FANCF	FANCF	+5-7 GGA del	-46	GGAAATCCCTTC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATCCCTTCTGCAG (SEQ ID NO: 5256)	ACCTTCGCTTTTTGC (SEQ ID NO: 5476)	GGAAAAACCGAAGGTGCT (SEQ ID NO: 5477)	0	GCCGTTTGT	0
44C	HEK293T	Chen2021_0903	PE2	PE4	FANCF	FANCF	+3 C ins	-46	GGAAATCCCTTC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATCCCTTCTGCAG (SEQ ID NO: 5256)	ACCCCTGGATCCGTT (SEQ ID NO: 5470)	GGAAAAACCGATCCAGGGTC (SEQ ID NO: 5471)	0	GCCGTTTGT	0
44C	HEK293T	Chen2021_0901	PE2	PE4	FANCF	FANCF	+4 GAT ins	-46	GGAAATCCCTTC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATCCCTTCTGCAG (SEQ ID NO: 5256)	ACCGGATTGGATCCAATC (SEQ ID NO: 5472)	GGAAAAACCGATCCAGGGTC (SEQ ID NO: 5473)	0	GCCGTTTGT	0
44C_5DH	HEK293T	Chen2021_0902	PE2	PE4	FANCF	FANCF	+6 G del	-46	GGAAATCCCTTC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATCCCTTCTGCAG (SEQ ID NO: 5256)	ACCTGATCCTTTT (SEQ ID NO: 5474)	GGAAAAACCGATCCAGGTG (SEQ ID NO: 5475)	0	GCCGTTTGT	0
44C_5DH	HEK293T	Chen2021_0903	PE2	PE4	FANCF	FANCF	+5-7 GGA del	-46	GGAAATCCCTTC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATCCCTTCTGCAG (SEQ ID NO: 5256)	ACCTTCGCTTTTTGC (SEQ ID NO: 5476)	GGAAAAACCGAAGGTGCT (SEQ ID NO: 5477)	0	GCCGTTTGT	0
44C	HEK293T	Chen2021_0904	PE2	PE3	FANCF	FANCF	+3 C ins	-46	GGAAATCCCTTC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATCCCTTCTGCAG (SEQ ID NO: 5256)	ACCCGTGGATCCGTT (SEQ ID NO: 5470)	GGAAAAACCGATCCAGGGTC (SEQ ID NO: 5471)	0	GGGGGTCCCA	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44C	HEK293T	Chen2021_0905	PE2	PE3	FANCF	FANCF	+4 GAT ins	-46	GGAAATCCCTTC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATCCCTTCTGCAG (SEQ ID NO: 5256)	ACCGGATTGGATCCAATC (SEQ ID NO: 5472)	GGAAAAACCGATCCAGGGTC (SEQ ID NO: 5473)	0	GGGGGTCCCA	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)

10

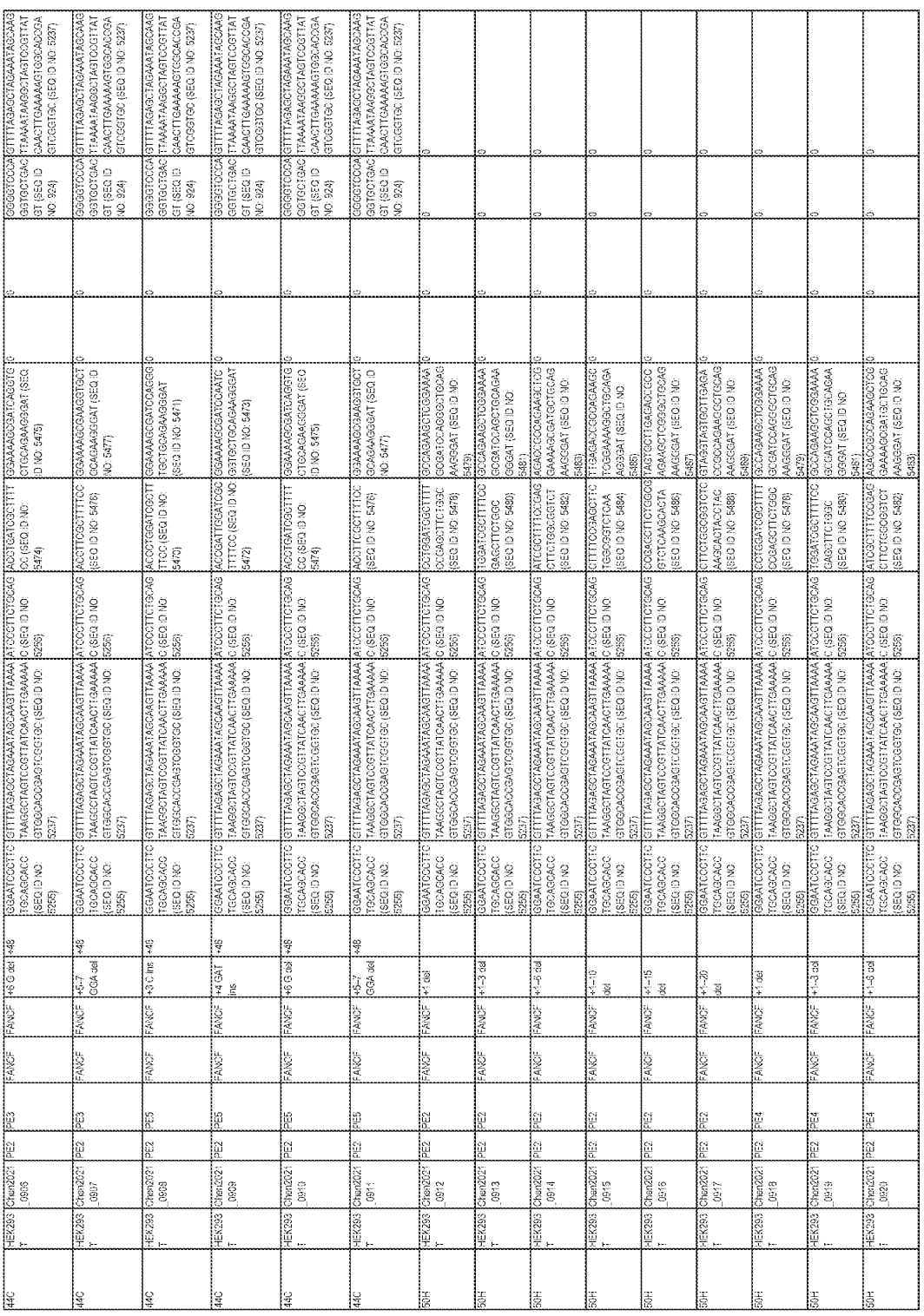
20

30

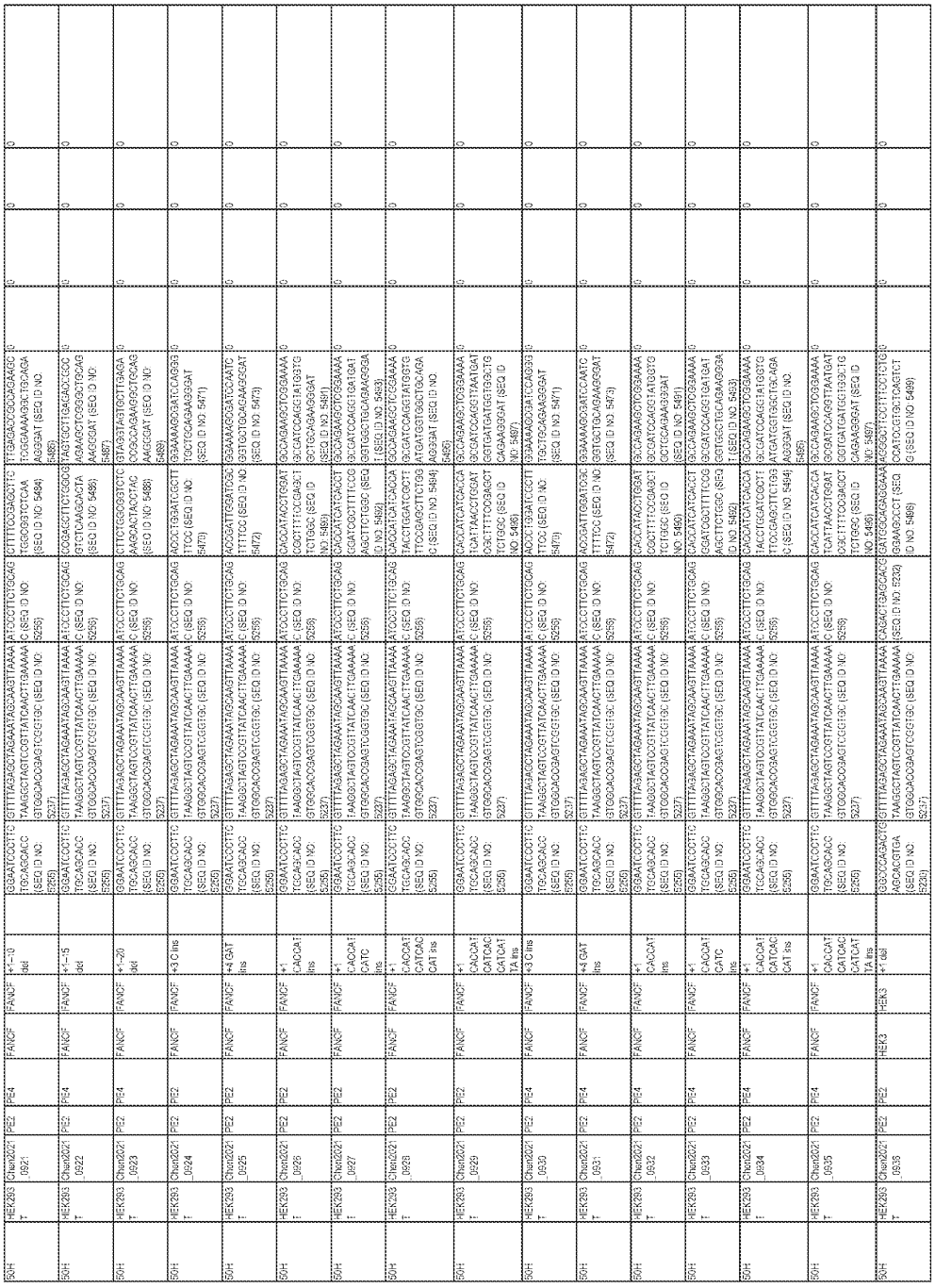
40

50

【表４３－６５】



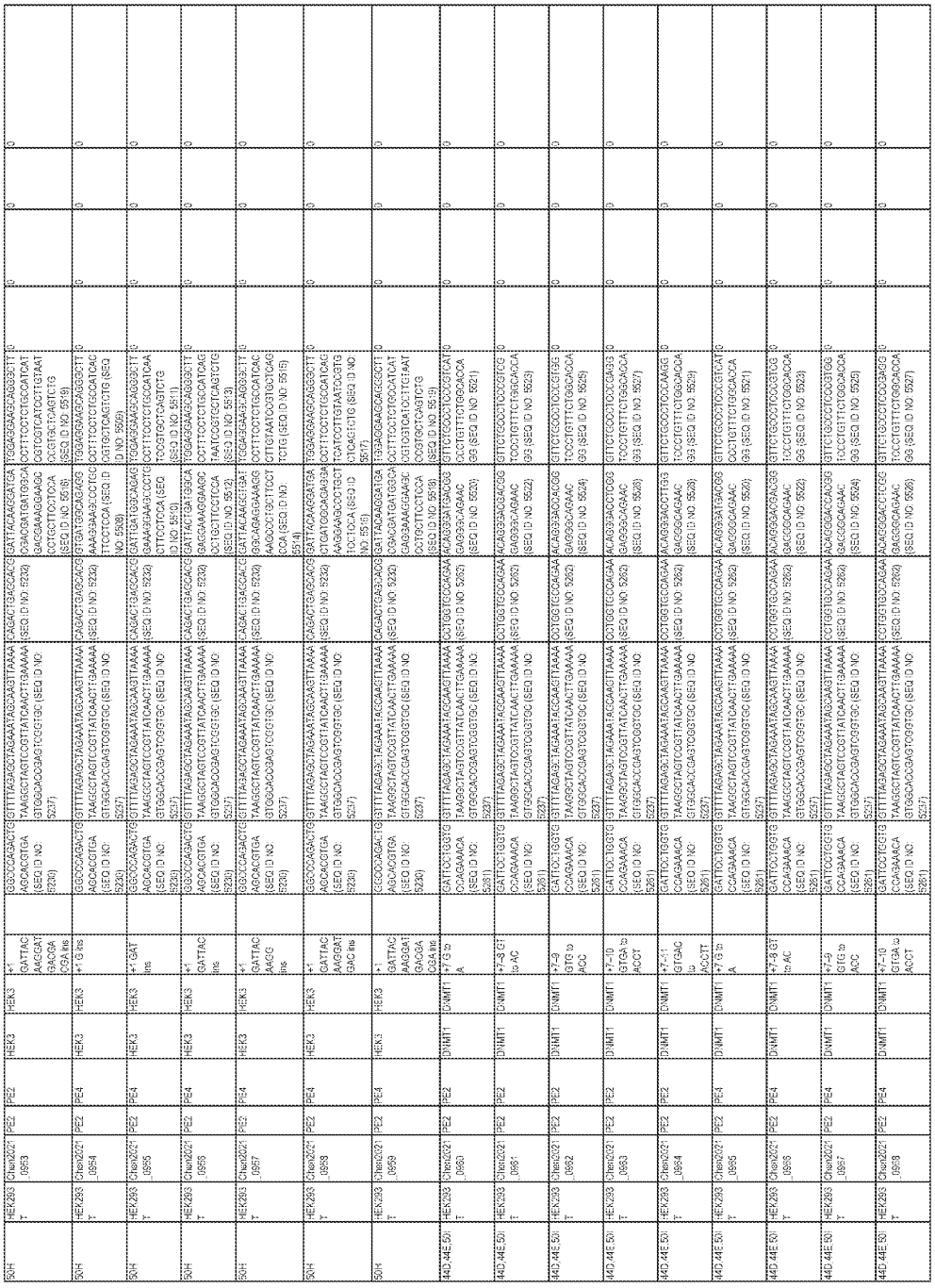
【表４３－６６】



【表４３－６７】

50H	HEK293T	Chen2021_0937	PE2	PE2	HEK3	HEK3	+1–3 del		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGGCAGAGGAAAGGAAGCCCTGCTTCCTCCA (SEQ ID NO: 5460)	TGGAGGAAGCAGGGCTTCCTTTCCTCTGCCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5461)	0	0	0	0
50H	HEK293T	Chen2021_0938	PE2	PE2	HEK3	HEK3	+1–6 del		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	CAGAGGAAAGGAAGCCCTGCTTC (SEQ ID NO: 5500)	GAAGCAGGGCTTCCTTTCCTCTGCGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5501)	0	0	0	0
50H	HEK293T	Chen2021_0939	PE2	PE2	HEK3	HEK3	+1–10 del		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	GGAAAGGAAGCCCTGCTTCCTCC (SEQ ID NO: 5502)	GGAGGAAGCAGGGCTTCCTTTCCCGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5503)	0	0	0	0
50H	HEK293T	Chen2021_0940	PE2	PE2	HEK3	HEK3	+1–15 del		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	GGAAGCCCTGCTTCCTCCAGA (SEQ ID NO: 5504)	TCTGGAGGAAGCAGGGCTTCCCGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5505)	0	0	0	0
50H	HEK293T	Chen2021_0941	PE2	PE2	HEK3	HEK3	+1–20 del		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	CCCTGCTTCCTCCAGAGGGCGTC (SEQ ID NO: 5506)	GACGCCCTCTGGAGGAAGCAGGGCGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5507)	0	0	0	0
50H	HEK293T	Chen2021_0942	PE2	PE4	HEK3	HEK3	+1 del		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	GATGGCAGAGGAAAGGAAGCCCT (SEQ ID NO: 5498)	AGGGCTTCCTTTCCTCTGCCATCCGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5499)	0	0	0	0
50H	HEK293T	Chen2021_0943	PE2	PE4	HEK3	HEK3	+1–3 del		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGGCAGAGGAAAGGAAGCCCTGCTTCCTCCA (SEQ ID NO: 5460)	TGGAGGAAGCAGGGCTTCCTTTCCTCTGCCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5461)	0	0	0	0
50H	HEK293T	Chen2021_0944	PE2	PE4	HEK3	HEK3	+1–6 del		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	CAGAGGAAAGGAAGCCCTGCTTC (SEQ ID NO: 5500)	GAAGCAGGGCTTCCTTTCCTCTGCGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5501)	0	0	0	0
50H	HEK293T	Chen2021_0945	PE2	PE4	HEK3	HEK3	+1–10 del		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	GGAAAGGAAGCCCTGCTTCCTCC (SEQ ID NO: 5502)	GGAGGAAGCAGGGCTTCCTTTCCCGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO. 5503)	0	0	0	0
50H	HEK293T	Chen2021_0946	PE2	PE4	HEK3	HEK3	+1–15 del		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	GGAAGCCCTGCTTCCTCCAGA (SEQ ID NO: 5504)	TCTGGAGGAAGCAGGGCTTCCCGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5505)	0	0	0	0
50H	HEK293T	Chen2021_0947	PE2	PE4	HEK3	HEK3	+1–20 del		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	CCCTGCTTCCTCCAGAGGGCGTC (SEQ ID NO: 5506)	GACGCCCTCTGGAGGAAGCAGGGCGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5507)	0	0	0	0
50H	HEK293T	Chen2021_0948	PE2	PE2	HEK3	HEK3	+1 G ins		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	GTGATGGCAGAGGAAAGGAAGCCCTGCTTCCTCCA (SEQ ID NO: 5508)	TGGAGGAAGCAGGGCTTCCTTTCCTCTGCCATCACCGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5509)	0	0	0	0
50H	HEK293T	Chen2021_0949	PE2	PE2	HEK3	HEK3	+1 GAT ins		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	GATTGATGGCAGAGGAAAGGAAGCCCTGCTTCCTCCA (SEQ ID NO: 5510)	TGGAGGAAGCAGGGCTTCCTTTCCTCTGCCATCAATCCGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5511)	0	0	0	0
50H	HEK293T	Chen2021_0950	PE2	PE2	HEK3	HEK3	+1 GATTAC ins		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	GATTACTGATGGCAGAGGAAAGGAAGCCCTGCTTCCTCCA (SEQ ID NO. 5512)	TGGAGGAAGCAGGGCTTCCTTTCCTCTGCCATCAGTAATCCGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5513)	0	0	0	0
50H	HEK293T	Chen2021_0951	PE2	PE2	HEK3	HEK3	+1 GATTACAAGG ins		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	GATTACAAGGTGATGGCAGAGGAAAGGAAGCCCTGCTTCCTCCA (SEQ ID NO: 5514)	TGGAGGAAGCAGGGCTTCCTTTCCTCTGCCATCACCTTGTAATCCGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5515)	0	0	0	0
50H	HEK293T	Chen2021_0952	PE2	PE2	HEK3	HEK3	+1 GATTACAAGGATGAC ins		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	GATTACAAGGATGACTGATGGCAGAGGAAAGGAAGCCCTGCTTCCTCCA (SEQ ID NO: 5516)	TGGAGGAAGCAGGGCTTCCTTTCCTCTGCCATCAGTCATCCTTGTAATCCGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5517)	0	0	0	0

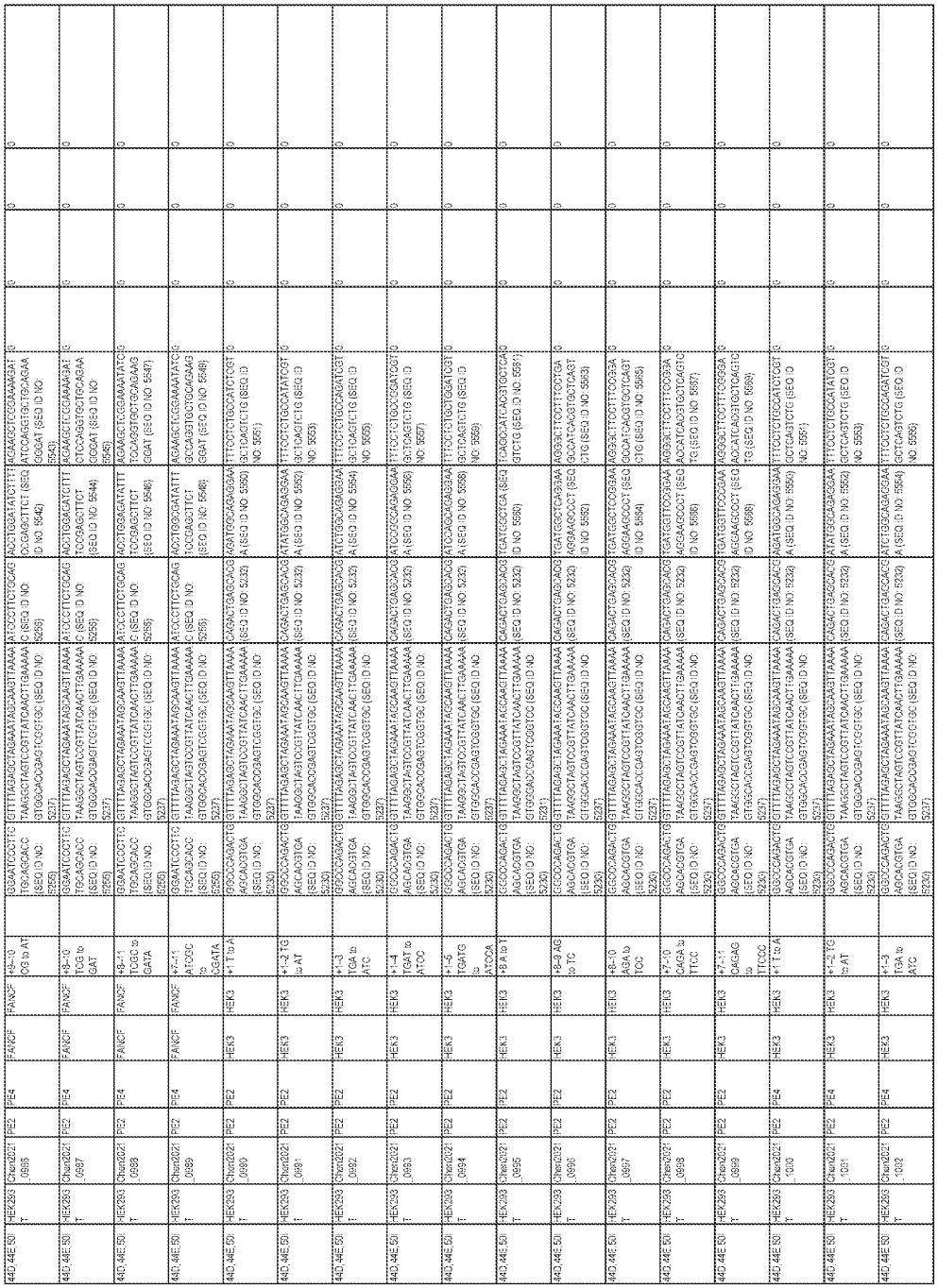
【表４３－６８】



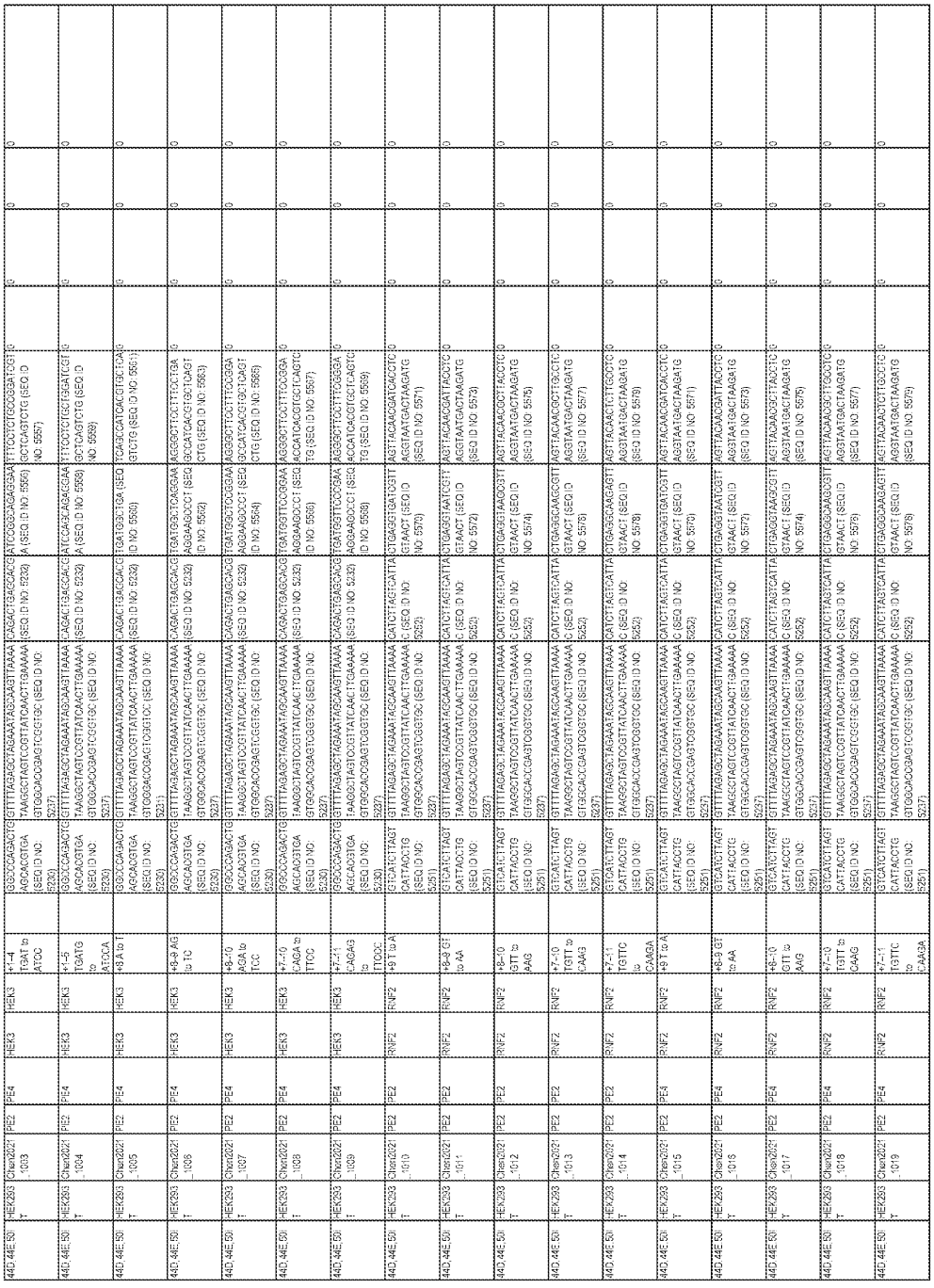
【表４３－６９】

44D,44E,50I	HEK293T	Chen2021_0969	PE2	PE4	DNMT1	DNMT1	+7–11 GTGAC to ACCTT		GATTCCTGGTGCCAGAAACA (SEQ ID NO: 5261)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CCTGGTGCCAGAA (SEQ ID NO: 5262)	ACAGGGACCTTGGGAGGGCAGAAC (SEQ ID NO: 5528)	GTTCTGCCCTCCCAAGGTCCCTGTTTCTGGCACCAGG (SEQ ID NO: 5529)	0	0	0	0
44D,44E,50I	HEK293T	Chen2021_0970	PE2	PE2	FANCF	FANCF	+3 C to G		GGAATCCCTTCTGCAGCACC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATCCCTTCTGCAGC (SEQ ID NO: 5256)	ACGTGGATCGCTTTTCCGAGC (SEQ ID NO: 5530)	GCTCGGAAAAGCGATCCACGTGCTGCAGAAGGGAT (SEQ ID NO: 5531)	0	0	0	0
44D,44E,50I	HEK293T	Chen2021_0971	PE2	PE2	FANCF	FANCF	+3-4 CT to GA		GGAATCCCTTCTGCAGCACC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATCCCTTCTGCAGC (SEQ ID NO: 5256)	ACGAGGATCGCTTTTCCGAGC (SEQ ID NO: 5532)	GCTCGGAAAAGCGATCCTCGTGCTGCAGAAGGGAT (SEQ ID NO: 5533)	0	0	0	0
44D,44E,50I	HEK293T	Chen2021_0972	PE2	PE2	FANCF	FANCF	+3-5 CTG to GAA		GGAATCCCTTCTGCAGCACC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATCCCTTCTGCAGC (SEQ ID NO: 5256)	ACGAAGATCGCTTTTCCGAGC (SEQ ID NO: 5534)	GCTCGGAAAAGCGATCTTCGTGCTGCAGAAGGGAT (SEQ ID NO: 5535)	0	0	0	0
44D,44E,50I	HEK293T	Chen2021_0973	PE2	PE2	FANCF	FANCF	+3-6 CTGG to GAAT		GGAATCCCTTCTGCAGCACC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATCCCTTCTGCAGC (SEQ ID NO: 5256)	ACGAATATCGCTTTTCCGAGC (SEQ ID NO: 5536)	GCTCGGAAAAGCGATATTCGTGCTGCAGAAGGGAT (SEQ ID NO: 5537)	0	0	0	0
44D,44E,50I	HEK293T	Chen2021_0974	PE2	PE2	FANCF	FANCF	+3-7 CTGGA to GAATC		GGAATCCCTTCTGCAGCACC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATCCCTTCTGCAGC (SEQ ID NO: 5256)	ACGAATCTCGCTTTTCCGAGC (SEQ ID NO: 5538)	GCTCGGAAAAGCGAGATTCGTGCTGCAGAAGGGAT (SEQ ID NO: 5539)	0	0	0	0
44D,44E,50I	HEK293T	Chen2021_0975	PE2	PE2	FANCF	FANCF	+9 C to A		GGAATCCCTTCTGCAGCACC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATCCCTTCTGCAGC (SEQ ID NO: 5256)	ACCTGGATAGCTTTTCCGAGCTTCT (SEQ ID NO: 5540)	AGAAGCTCGGAAAAGCTATCCAGGTGCTGCAGAAGGGAT (SEQ ID NO: 5541)	0	0	0	0
44D,44E,50I	HEK293T	Chen2021_0976	PE2	PE2	FANCF	FANCF	+9–10 CG to AT		GGAATCCCTTCTGCAGCACC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATCCCTTCTGCAGC (SEQ ID NO: 5256)	ACCTGGATATCTTTTCCGAGCTTCT (SEQ ID NO: 5542)	AGAAGCTCGGAAAAGATATCCAGGTGCTGCAGAAGGGAT (SEQ ID NO: 5543)	0	0	0	0
44D,44E,50I	HEK293T	Chen2021_0977	PE2	PE2	FANCF	FANCF	+8–10 TCG to GAT		GGAATCCCTTCTGCAGCACC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATCCCTTCTGCAGC (SEQ ID NO: 5256)	ACCTGGAGATCTTTTCCGAGCTTCT (SEQ ID NO: 5544)	AGAAGCTCGGAAAAGATCTCCAGGTGCTGCAGAAGGGAT (SEQ ID NO: 5545)	0	0	0	0
44D,44E,50I	HEK293T	Chen2021_0978	PE2	PE2	FANCF	FANCF	+8–11 TCGC to GATA		GGAATCCCTTCTGCAGCACC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATCCCTTCTGCAGC (SEQ ID NO: 5256)	ACCTGGAGATATTTTCCGAGCTTCT (SEQ ID NO: 5546)	AGAAGCTCGGAAAATATCTCCAGGTGCTGCAGAAGGGAT (SEQ ID NO: 5547)	0	0	0	0
44D,44E,50I	HEK293T	Chen2021_0979	PE2	PE2	FANCF	FANCF	+7–11 ATCGC to CGATA		GGAATCCCTTCTGCAGCACC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATCCCTTCTGCAGC (SEQ ID NO: 5256)	ACCTGGCGATATTTTCCGAGCTTCT (SEQ ID NO: 5548)	AGAAGCTCGGAAAATATCGCCAGGTGCTGCAGAAGGGAT (SEQ ID NO: 5549)	0	0	0	0
44D,44E,50I	HEK293T	Chen2021_0980	PE2	PE4	FANCF	FANCF	+3 C to G		GGAATCCCTTCTGCAGCACC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATCCCTTCTGCAGC (SEQ ID NO: 5256)	ACGTGGATCGCTTTTCCGAGC (SEQ ID NO: 5530)	GCTCGGAAAAGCGATCCACGTGCTGCAGAAGGGAT (SEQ ID NO: 5531)	0	0	0	0
44D,44E,50I	HEK293T	Chen2021_0981	PE2	PE4	FANCF	FANCF	+3-4 CT to GA		GGAATCCCTTCTGCAGCACC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATCCCTTCTGCAGC (SEQ ID NO: 5256)	ACGAGGATCGCTTTTCCGAGC (SEQ ID NO: 5532)	GCTCGGAAAAGCGATCCTCGTGCTGCAGAAGGGAT (SEQ ID NO: 5533)	0	0	0	0
44D,44E,50I	HEK293T	Chen2021_0982	PE2	PE4	FANCF	FANCF	+3-5 CTG to GAA		GGAATCCCTTCTGCAGCACC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATCCCTTCTGCAGC (SEQ ID NO: 5256)	ACGAAGATCGCTTTTCCGAGC (SEQ ID NO: 5534)	GCTCGGAAAAGCGATCTTCGTGCTGCAGAAGGGAT (SEQ ID NO: 5535)	0	0	0	0
44D,44E,50I	HEK293T	Chen2021_0983	PE2	PE4	FANCF	FANCF	+3–6 CTGG to GAAT		GGAATCCCTTCTGCAGCACC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATCCCTTCTGCAGC (SEQ ID NO: 5256)	ACGAATATCGCTTTTCCGAGC (SEQ ID NO: 5536)	GCTCGGAAAAGCGATATTCGTGCTGCAGAAGGGAT (SEQ ID NO: 5537)	0	0	0	0
44D,44E,50I	HEK293T	Chen2021_0984	PE2	PE4	FANCF	FANCF	+3–7 CTGGA to GAATC		GGAATCCCTTCTGCAGCACC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATCCCTTCTGCAGC (SEQ ID NO: 5256)	ACGAATCTCGCTTTTCCGAGC (SEQ ID NO: 5538)	GCTCGGAAAAGCGAGATTCGTGCTGCAGAAGGGAT (SEQ ID NO: 5539)	0	0	0	0
44D,44E,50I	HEK293T	Chen2021_0985	PE2	PE4	FANCF	FANCF	+9 C to A		GGAATCCCTTCTGCAGCACC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATCCCTTCTGCAGC (SEQ ID NO: 5256)	ACCTGGATAGCTTTTCCGAGCTTCT (SEQ ID NO: 5540)	AGAAGCTCGGAAAAGCTATCCAGGTGCTGCAGAAGGGAT (SEQ ID NO: 5541)	0	0	0	0

【表４３－７０】



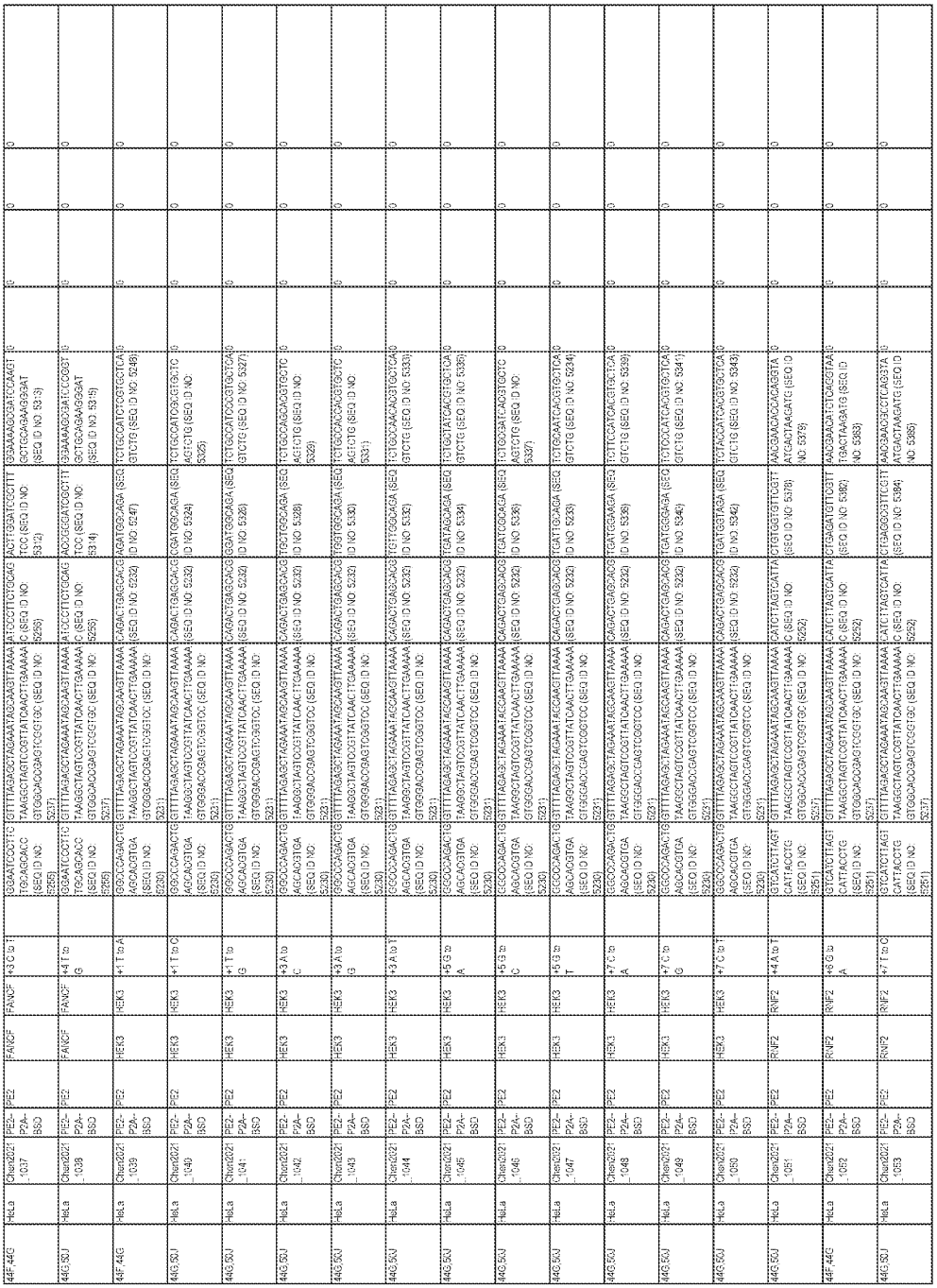
【表４３－７１】



【表４３－７２】

44D,44E,50I	HEK293T	Chen2021_1020	PE2	PE2	VEGFA	VEGFA	+9 C to G		GATGTCTGCAGGCCAGATGA (SEQ ID NO: 5265)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCTGCAGGCCAGA (SEQ ID NO: 5266)	TGAGGGCTGCAGATGGCACATTGT (SEQ ID NO: 5580)	ACAATGTGCCATCTGCAGCCCTCATCTGGCCTGCAGA (SEQ ID NO: 5581)	0	0	0	0
44D,44E,50I	HEK293T	Chen2021_1021	PE2	PE2	VEGFA	VEGFA	+9–10 CC to GT		GATGTCTGCAGGCCAGATGA (SEQ ID NO: 5265)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCTGCAGGCCAGA (SEQ ID NO: 5266)	TGAGGGCTGTAGATGGCACATTGT (SEQ ID NO: 5582)	ACAATGTGCCATCTACAGCCCTCATCTGGCCTGCAGA (SEQ ID NO: 5583)	0	0	0	0
44D,44E,50I	HEK293T	Chen2021_1022	PE2	PE2	VEGFA	VEGFA	+8–10 TCC to GGT		GATGTCTGCAGGCCAGATGA (SEQ ID NO: 5265)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCTGCAGGCCAGA (SEQ ID NO: 5266)	TGAGGGCGGTAGATGGCACATTGT (SEQ ID NO: 5584)	ACAATGTGCCATCTACCGCCCTCATCTGGCCTGCAGA (SEQ ID NO: 5585)	0	0	0	0
44D,44E,50I	HEK293T	Chen2021_1023	PE2	PE2	VEGFA	VEGFA	+8–11 TCCA to GGTT		GATGTCTGCAGGCCAGATGA (SEQ ID NO: 5265)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCTGCAGGCCAGA (SEQ ID NO: 5266)	TGAGGGCGGTTGATGGCACATTGT (SEQ ID NO: 5586)	ACAATGTGCCATCAACCGCCCTCATCTGGCCTGCAGA (SEQ ID NO: 5587)	0	0	0	0
44D,44E,50I	HEK293T	Chen2021_1024	PE2	PE2	VEGFA	VEGFA	+7–11 CTCCA to AGGTT		GATGTCTGCAGGCCAGATGA (SEQ ID NO: 5265)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCTGCAGGCCAGA (SEQ ID NO: 5266)	TGAGGGAGGTTGATGGCACATTGT (SEQ ID NO: 5588)	ACAATGTGCCATCAACCTCCCTCATCTGGCCTGCAGA (SEQ ID NO: 5589)	0	0	0	0
44D,44E,50I	HEK293T	Chen2021_1025	PE2	PE4	VEGFA	VEGFA	+9 C to G		GATGTCTGCAGGCCAGATGA (SEQ ID NO: 5265)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCTGCAGGCCAGA (SEQ ID NO: 5266)	TGAGGGCTGCAGATGGCACATTGT (SEQ ID NO: 5580)	ACAATGTGCCATCTGCAGCCCTCATCTGGCCTGCAGA (SEQ ID NO: 5581)	0	0	0	0
44D,44E,50I	HEK293T	Chen2021_1026	PE2	PE4	VEGFA	VEGFA	+9–10 CC to GT		GATGTCTGCAGGCCAGATGA (SEQ ID NO: 5265)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCTGCAGGCCAGA (SEQ ID NO: 5266)	TGAGGGCTGTAGATGGCACATTGT (SEQ ID NO: 5582)	ACAATGTGCCATCTACAGCCCTCATCTGGCCTGCAGA (SEQ ID NO: 5583)	0	0	0	0
44D,44E,50I	HEK293T	Chen2021_1027	PE2	PE4	VEGFA	VEGFA	+8–10 TCC to GGT		GATGTCTGCAGGCCAGATGA (SEQ ID NO: 5265)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCTGCAGGCCAGA (SEQ ID NO: 5266)	TGAGGGCGGTAGATGGCACATTGT (SEQ ID NO: 5584)	ACAATGTGCCATCTACCGCCCTCATCTGGCCTGCAGA (SEQ ID NO: 5585)	0	0	0	0
44D,44E,50I	HEK293T	Chen2021_1028	PE2	PE4	VEGFA	VEGFA	+8–11 TCCA to GGTT		GATGTCTGCAGGCCAGATGA (SEQ ID NO: 5265)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCTGCAGGCCAGA (SEQ ID NO: 5266)	TGAGGGCGGTTGATGGCACATTGT (SEQ ID NO: 5586)	ACAATGTGCCATCAACCGCCCTCATCTGGCCTGCAGA (SEQ ID NO: 5587)	0	0	0	0
44D,44E,50I	HEK293T	Chen2021_1029	PE2	PE4	VEGFA	VEGFA	+7–11 CTCCA to AGGTT		GATGTCTGCAGGCCAGATGA (SEQ ID NO: 5265)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCTGCAGGCCAGA (SEQ ID NO: 5266)	TGAGGGAGGTTGATGGCACATTGT (SEQ ID NO: 5588)	ACAATGTGCCATCAACCTCCCTCATCTGGCCTGCAGA (SEQ ID NO: 5589)	0	0	0	0
44G,50J	HeLa	Chen2021_1030	PE2–P2A–BSD	PE2	DNMT1	DNMT1	+1 A to G		GATTCCTGGTGCCAGAAACA (SEQ ID NO: 5261)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CCTGGTGCCAGAA (SEQ ID NO: 5262)	GCAGGGGTGAC (SEQ ID NO: 5408)	GTCACCCCTGCTTCTGGCACCAGG (SEQ ID NO: 5409)	0	0	0	0
44F,44G	HeLa	Chen2021_1031	PE2–P2A–BSD	PE2	DNMT1	DNMT1	+6 G to C		GATTCCTGGTGCCAGAAACA (SEQ ID NO: 5261)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CCTGGTGCCAGAA (SEQ ID NO: 5262)	ACAGGCGTGAC (SEQ ID NO: 5422)	GTCACGCCTGTTTCTGGCACCAGG (SEQ ID NO: 5423)	0	0	0	0
44G,50J	HeLa	Chen2021_1032	PE2–P2A–BSD	PE2	DNMT1	DNMT1	+8 T to A		GATTCCTGGTGCCAGAAACA (SEQ ID NO: 5261)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CCTGGTGCCAGAA (SEQ ID NO: 5262)	ACAGGGGAGACGGGAGGGC (SEQ ID NO: 5424)	GCCCTCCCGTCTCCCCTGTTTCTGGCACCAGG (SEQ ID NO: 5425)	0	0	0	0
44G,50J	HeLa	Chen2021_1033	PE2–P2A–BSD	PE2	EMX1	EMX1	+2 A to C		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GCAGGGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5344)	GTGATGGGAGCCCTGCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5345)	0	0	0	0
44G,50J	HeLa	Chen2021_1034	PE2–P2A–BSD	PE2	EMX1	EMX1	+5 G to A		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGAGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5249)	GTGATGGGAGCTCTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5250)	0	0	0	0
44G,50J	HeLa	Chen2021_1035	PE2–P2A–BSD	PE2	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0
44F,44G	HeLa	Chen2021_1036	PE2–P2A–BSD	PE2	FANCF	FANCF	+3 C to G		GGAATCCCTTCTGCAGCACC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATCCCTTCTGCAGC (SEQ ID NO: 5256)	ACGTGGATCGCTTTTCC (SEQ ID NO: 5310)	GGAAAAGCGATCCACGTGCTGCAGAAGGGAT (SEQ ID NO: 5311)	0	0	0	0

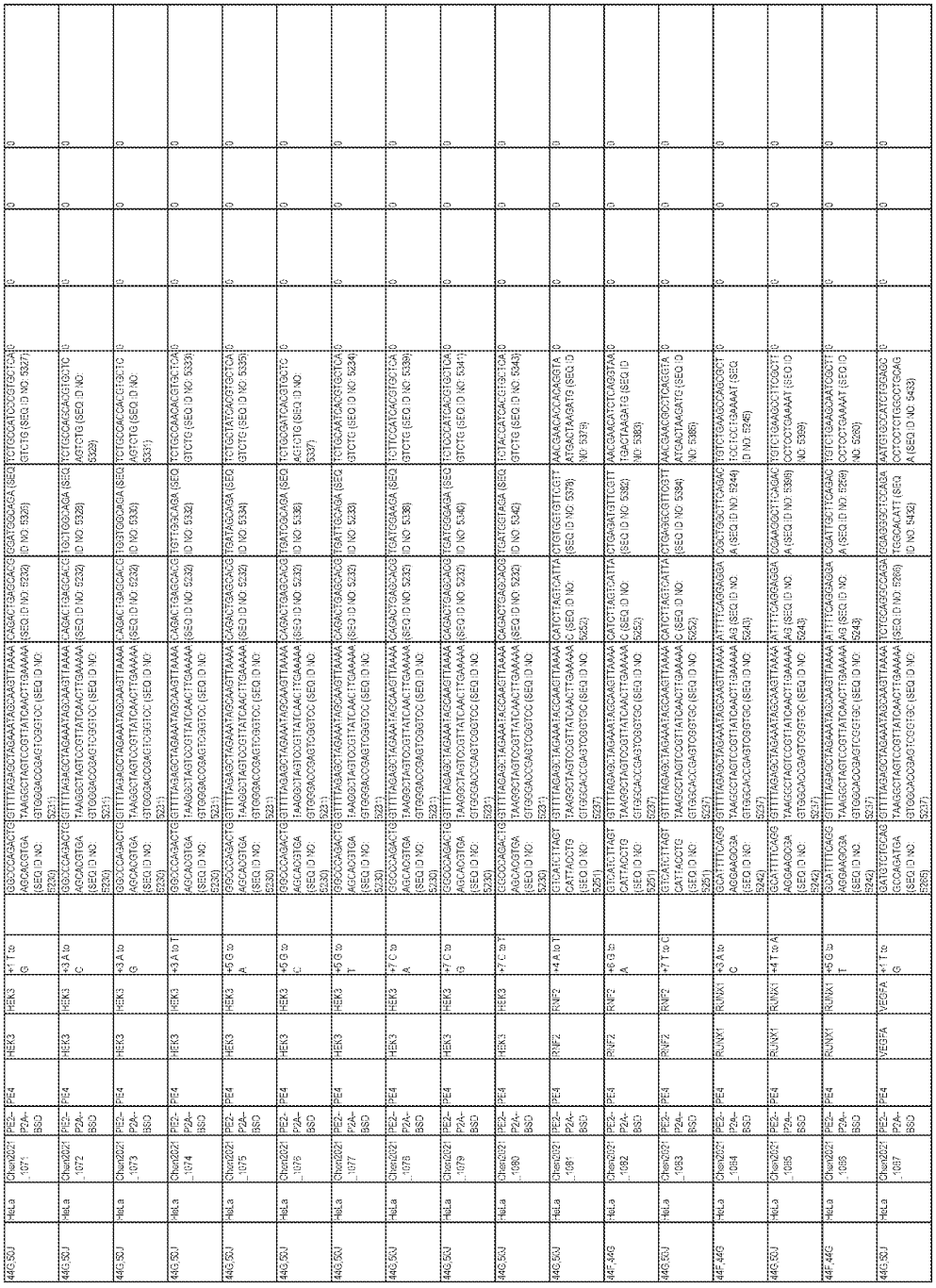
【表４３－７３】



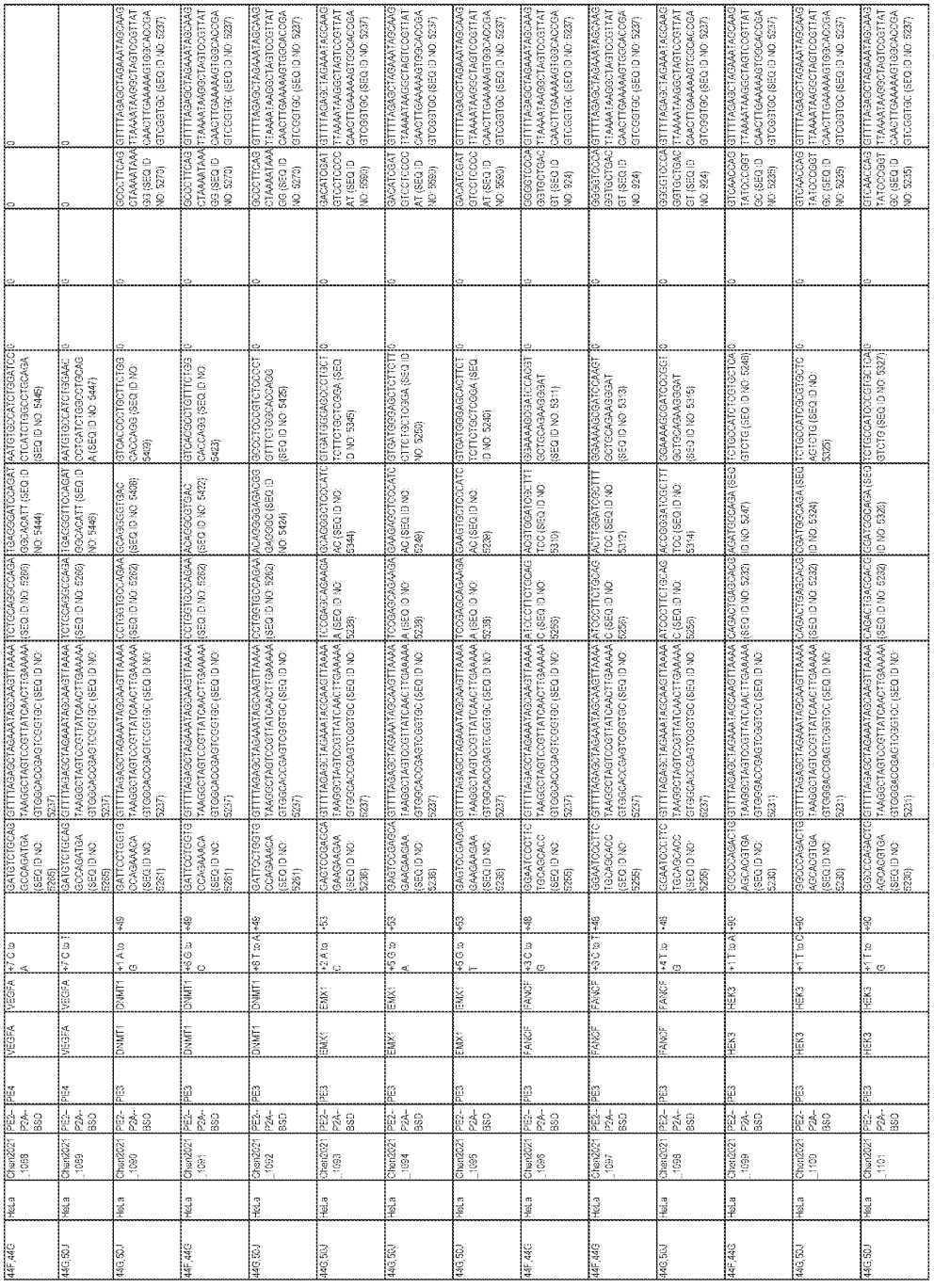
【表４３－７４】

44F,44G	HeLa	Chen2021_1054	PE2-P2A-BSD	PE2	RUNX1	RUNX1	+3 A to C		GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	0	0
44G,50J	HeLa	Chen2021_1055	PE2-P2A-BSD	PE2	RUNX1	RUNX1	+4 T to A		GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGAAGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5398)	TGTCTGAAGCCTTCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5399)	0	0	0	0
44F,44G	HeLa	Chen2021_1056	PE2-P2A-BSD	PE2	RUNX1	RUNX1	+5 G to T		GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGATTGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5259)	TGTCTGAAGCAATCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5260)	0	0	0	0
44G,50J	HeLa	Chen2021_1057	PE2-P2A-BSD	PE2	VEGFA	VEGFA	+1 T to G		GATGTCTGCAGGCCAGATGA (SEQ ID NO: 5265)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCTGCAGGCCAGA (SEQ ID NO: 5266)	GGAGGGCTCCAGATGGCACATT (SEQ ID NO: 5432)	AATGTGCCATCTGGAGCCCTCCTCTGGCCTGCAGA (SEQ ID NO: 5433)	0	0	0	0
44F,44G	HeLa	Chen2021_1058	PE2-P2A-BSD	PE2	VEGFA	VEGFA	+7 C to A		GATGTCTGCAGGCCAGATGA (SEQ ID NO: 5265)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCTGCAGGCCAGA (SEQ ID NO: 5266)	TGAGGGATCCAGATGGCACATT (SEQ ID NO: 5444)	AATGTGCCATCTGGATCCCTCATCTGGCCTGCAGA (SEQ ID NO: 5445)	0	0	0	0
44G,50J	HeLa	Chen2021_1059	PE2-P2A-BSD	PE2	VEGFA	VEGFA	+7 C to T		GATGTCTGCAGGCCAGATGA (SEQ ID NO: 5265)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCTGCAGGCCAGA (SEQ ID NO: 5266)	TGAGGGTTCCAGATGGCACATT (SEQ ID NO: 5446)	AATGTGCCATCTGGAACCCTCATCTGGCCTGCAGA (SEQ ID NO: 5447)	0	0	0	0
44G,50J	HeLa	Chen2021_1060	PE2-P2A-BSD	PE4	DNMT1	DNMT1	+1 A to G		GATTCCTGGTGCCAGAAACA (SEQ ID NO: 5261)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CCTGGTGCCAGAA (SEQ ID NO: 5262)	GCAGGGGTGAC (SEQ ID NO: 5408)	GTCACCCCTGCTTCTGGCACCAGG (SEQ ID NO: 5409)	0	0	0	0
44F,44G	HeLa	Chen2021_1061	PE2-P2A-BSD	PE4	DNMT1	DNMT1	+6 G to C		GATTCCTGGTGCCAGAAACA (SEQ ID NO: 5261)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CCTGGTGCCAGAA (SEQ ID NO: 5262)	ACAGGCGTGAC (SEQ ID NO: 5422)	GTCACGCCTGTTTCTGGCACCAGG (SEQ ID NO: 5423)	0	0	0	0
44G,50J	HeLa	Chen2021_1062	PE2-P2A-BSD	PE4	DNMT1	DNMT1	+8 T to A		GATTCCTGGTGCCAGAAACA (SEQ ID NO: 5261)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CCTGGTGCCAGAA (SEQ ID NO: 5262)	ACAGGGGAGACGGGAGGGC (SEQ ID NO: 5424)	GCCCTCCCGTCTCCCCTGTTTCTGGCACCAGG (SEQ ID NO: 5425)	0	0	0	0
44G,50J	HeLa	Chen2021_1063	PE2-P2A-BSD	PE4	EMX1	EMX1	+2 A to C		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GCAGGGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5344)	GTGATGGGAGCCCTGCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5345)	0	0	0	0
44G,50J	HeLa	Chen2021_1064	PE2-P2A-BSD	PE4	EMX1	EMX1	+5 G to A		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGAGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5249)	GTGATGGGAGCTCTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5250)	0	0	0	0
44G,50J	HeLa	Chen2021_1065	PE2-P2A-BSD	PE4	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0
44F,44G	HeLa	Chen2021_1066	PE2-P2A-BSD	PE4	FANCF	FANCF	+3 C to G		GGAATCCCTTCTGCAGCACC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATCCCTTCTGCAGC (SEQ ID NO: 5256)	ACGTGGATCGCTTTTCC (SEQ ID NO: 5310)	GGAAAAGCGATCCACGTGCTGCAGAAGGGAT (SEQ ID NO: 5311)	0	0	0	0
44F,44G	HeLa	Chen2021_1067	PE2-P2A-BSD	PE4	FANCF	FANCF	+3 C to T		GGAATCCCTTCTGCAGCACC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATCCCTTCTGCAGC (SEQ ID NO: 5256)	ACTTGGATCGCTTTTCC (SEQ ID NO: 5312)	GGAAAAGCGATCCAAGTGCTGCAGAAGGGAT (SEQ ID NO: 5313)	0	0	0	0
44G,50J	HeLa	Chen2021_1068	PE2-P2A-BSD	PE4	FANCF	FANCF	+4 T to G		GGAATCCCTTCTGCAGCACC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATCCCTTCTGCAGC (SEQ ID NO: 5256)	ACCGGGATCGCTTTTCC (SEQ ID NO: 5314)	GGAAAAGCGATCCCGGTGCTGCAGAAGGGAT (SEQ ID NO: 5315)	0	0	0	0
44F,44G	HeLa	Chen2021_1069	PE2-P2A-BSD	PE4	HEK3	HEK3	+1 T to A		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	AGATGGCAGA (SEQ ID NO: 5247)	TCTGCCATCTCGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5248)	0	0	0	0
44G,50J	HeLa	Chen2021_1070	PE2-P2A-BSD	PE4	HEK3	HEK3	+1 T to C		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	CGATGGCAGA (SEQ ID NO: 5324)	TCTGCCATCGCGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5325)	0	0	0	0

【表４３－７５】



【表４３－７６】



44F,44G	HeLa	Chan2021_1038	PE2-P2A-BSD	PE4	VEGFA	+7 C to A		GATGTCTGTGCAG (SEQ ID NO: 5235)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCTCGCAGGCCAGA (SEQ ID NO: 5285)	TTGACGGATCCAAGAT (SEQ ID NO: 5444)	GTGCAACGTCATGGTTCCGTTG (SEQ ID NO: 5445)	10	0	0	0
44G,5GJ	HeLa	Chan2021_1039	PE2-P2A-BSD	PE4	VEGFA	+7 C to T		GATGTCTGTGCAG (SEQ ID NO: 5235)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	GCCAGAATGA (SEQ ID NO: 5285)	TGACGGATCCAAGAT (SEQ ID NO: 5446)	TGACGGTTCCAAGAC (SEQ ID NO: 5447)	10	0	0	0
44F,44G	HeLa	Chan2021_1040	PE2-P2A-BSD	PE3	DNMT1	+4 A to G	-49	GATTCCTGGTG (SEQ ID NO: 5261)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CCAGAAAACA (SEQ ID NO: 5285)	TGCCAGGCTGTTCCAGAA (SEQ ID NO: 5292)	TCCTGCTGCCAGAA (SEQ ID NO: 5292)	CCAGAGGCGTGAC (SEQ ID NO: 5408)	GTCACCCCGTTCTGG (SEQ ID NO: 5409)	10	GCCCTTCCAG (CTAAAATAAA (SEQ ID NO: 5276)
44F,44G	HeLa	Chan2021_1041	PE2-P2A-BSD	PE3	DNMT1	+6 G to C	-48	GATTCCTGGTG (SEQ ID NO: 5261)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CCAGAAAACA (SEQ ID NO: 5285)	TGCCAGGCTGTTCCAGAA (SEQ ID NO: 5292)	TCCTGCTGCCAGAA (SEQ ID NO: 5292)	CCAGAGGCGTGAC (SEQ ID NO: 5422)	GTCACCCCGTTCTGG (SEQ ID NO: 5423)	10	GCCCTTCCAG (CTAAAATAAA (SEQ ID NO: 5276)
44G,5GJ	HeLa	Chan2021_1042	PE2-P2A-BSD	PE3	DNMT1	+6 T to A	-48	GATTCCTGGTG (SEQ ID NO: 5261)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CGAGGCCAGAAGGA (SEQ ID NO: 5293)	TGCTGGCCAGAAGGA (SEQ ID NO: 5294)	TCCTGCCAGAAGGA (SEQ ID NO: 5294)	ACAGGGGACAGAGGG (SEQ ID NO: 5424)	GTCCCCTCCCCTTCCCCT (SEQ ID NO: 5425)	10	GCCCTTCCAG (CTAAAATAAA (SEQ ID NO: 5276)
44G,5GJ	HeLa	Chan2021_1043	PE2-P2A-BSD	PE3	EMX1	+2 A to C	+53	CAGTCCGAGCAG (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	GAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	TCCGAAGCAGAAGA (SEQ ID NO: 5238)	TCCGAAGCAGAAGA (SEQ ID NO: 5238)	GCAAGGGGTCCCATC (SEQ ID NO: 5344)	TCTTCGTCGGCAGCGTCTTC (SEQ ID NO: 5345)	10	GACATCGATT (GTCCTCCCCA (SEQ ID NO: 5259)
44G,5GJ	HeLa	Chan2021_1044	PE2-P2A-BSD	PE3	EMX1	+5 G to A	+53	GAGTCCGAGCAG (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	GAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	TCCGAAGCAGAAGA (SEQ ID NO: 5238)	TCCGAAGCAGAAGA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGGTCCCATC (SEQ ID NO: 5238)	TCTTCTGTCGTCGGCA (SEQ ID NO: 5240)	10	GACATCGATT (GTCCTCCCCA (SEQ ID NO: 5259)
44G,5GJ	HeLa	Chan2021_1045	PE2-P2A-BSD	PE3	EMX1	+5 G to T	+53	GAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	GAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	TCCGAAGCAGAAGA (SEQ ID NO: 5238)	TCCGAAGCAGAAGA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGGTCCCATC (SEQ ID NO: 5238)	TCTTCGTCGGCAGCGTCTTC (SEQ ID NO: 5240)	10	GACATCGATT (GTCCTCCCCA (SEQ ID NO: 5259)
44F,44G	HeLa	Chan2021_1046	PE2-P2A-BSD	PE3	FANCF	+3 C to G	+48	GTGAATCCGTTC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TGACAGCACC (SEQ ID NO: 5256)	TGCCAGGCTGTTCCAGAA (SEQ ID NO: 5292)	TCCTGCTGCCAGAA (SEQ ID NO: 5292)	AACTTGGATCCGCTTT (SEQ ID NO: 5312)	GGAAAAGGCGATCCGAAGT (SEQ ID NO: 5313)	10	GGGGGTCCCA (GGTGGTCGAC (SEQ ID NO: 924)
44G,5GJ	HeLa	Chan2021_1047	PE2-P2A-BSD	PE3	FANCF	+3 C to T	+48	GTGAATCCGTTC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TGACAGCACC (SEQ ID NO: 5256)	TGCCAGGCTGTTCCAGAA (SEQ ID NO: 5292)	TCCTGCTGCCAGAA (SEQ ID NO: 5292)	ATCCGTTCGTCGCAG (SEQ ID NO: 5255)	GGAAAAGGCGATCCGAAGT (SEQ ID NO: 5313)	10	GGGGGTCCCA (GGTGGTCGAC (SEQ ID NO: 924)
44F,44G	HeLa	Chan2021_1048	PE2-P2A-BSD	PE3	FANCF	+4 T to G	+46	TGACAGCACC (SEQ ID NO: 5256)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CGAATCCGTTC (SEQ ID NO: 5255)	ATCCGTTCGTCGCAG (SEQ ID NO: 5255)	AACCGGGAATCCGTTT (SEQ ID NO: 5314)	GGAAAAGGCGATCCGAAGT (SEQ ID NO: 5315)	10	GGGGGTCCCA (GGTGGTCGAC (SEQ ID NO: 924)
44F,44G	HeLa	Chan2021_1049	PE2-P2A-BSD	PE3	HEK3	+1 T to A	+90	GTCCCCAGCATG (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5231)	TGGCCCAGACTG (SEQ ID NO: 5238)	TCACAGTGAGCAGC (SEQ ID NO: 5232)	TCACAGTGAGCAGC (SEQ ID NO: 5232)	ACGATGTCGAGA (SEQ ID NO: 5247)	TCTTGCCATCTCGTGCTCA (SEQ ID NO: 5246)	10	GTCAACCAG (TATCCCGGT (CAACTTGAAA (GTCGGTTGC (SEQ ID NO: 5235)
44F,44G	HeLa	Chan2021_1050	PE2-P2A-BSD	PE3	HEK3	+1 T to G	+90	GTCCCCAGCATG (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5231)	TGGCCCAGACTG (SEQ ID NO: 5238)	TCACAGTGAGCAGC (SEQ ID NO: 5232)	TCACAGTGAGCAGC (SEQ ID NO: 5232)	CGATGTCGAGA (SEQ ID NO: 5324)	TCGTGCCATCGCGTGCTC (SEQ ID NO: 5325)	10	GTCAACCAG (TATCCCGGT (CAACTTGAAA (GTCGGTTGC (SEQ ID NO: 5235)
44G,5GJ	HeLa	Chan2021_1051	PE2-P2A-BSD	PE3	HEK3	+1 T to G	+90	GGGCCCAGACTG (SEQ ID NO: 5239)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5231)	AGCAGCAGTGA (SEQ ID NO: 5240)	TCACAGTGAGCAGC (SEQ ID NO: 5232)	TCACAGTGAGCAGC (SEQ ID NO: 5232)	TCAGACTGAGCAGC (SEQ ID NO: 5326)	TCTGCCATCGCGTGCTC (SEQ ID NO: 5327)	10	GTCAACCAG (TATCCCGGT (CAACTTGAAA (GTCGGTTGC (SEQ ID NO: 5235)

10

20

30

40

50

【表４３－７７】

44G,56U	HeLa	Chen2021_1102	PE2-P2A-BSD	PE3	HEK3	HEK3	+3 A to C	+86	GGCCCAGACTGTTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5230)	CAGACTGAGCACGTGATGGCAGA (SEQ ID NO: 5232)	TCGTGGCAGA (SEQ ID NO: 5326)	TCGTGCCAGCACGTCGCTC (SEQ ID NO: 5329)	0	GTCAACCAG TATCCGGT GC (SEQ ID NO: 5235)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44G,56U	HeLa	Chen2021_1103	PE2-P2A-BSD	PE3	HEK3	HEK3	+3 A to G	+86	GGCCCAGACTGTTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACGTGATGGCAGA (SEQ ID NO: 5232)	TCGTGGCAGA (SEQ ID NO: 5326)	TCGTGCCAGCACGTCGCTC (SEQ ID NO: 5331)	0	GTCAACCAG TATCCGGT GC (SEQ ID NO: 5235)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44G,56U	HeLa	Chen2021_1104	PE2-P2A-BSD	PE3	HEK3	HEK3	+3 A to T	+86	GGCCCAGACTGTTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5232)	CAGACTGAGCACGTGATGGCAGA (SEQ ID NO: 5232)	TCGTGGCAGA (SEQ ID NO: 5326)	TCGTGCCAGCACGTCGCTC (SEQ ID NO: 5333)	0	GTCAACCAG TATCCGGT GC (SEQ ID NO: 5235)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44G,56U	HeLa	Chen2021_1105	PE2-P2A-BSD	PE3	HEK3	HEK3	+5 G to A	+86	GGCCCAGACTGTTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5236)	CAGACTGAGCACGTGATGGCAGA (SEQ ID NO: 5232)	TCGATGGCAGA (SEQ ID NO: 5334)	TCTCGCTATCACACGTCGCTC (SEQ ID NO: 5335)	0	GTCAACCAG TATCCGGT GC (SEQ ID NO: 5235)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44G,56U	HeLa	Chen2021_1106	PE2-P2A-BSD	PE3	HEK3	HEK3	+5 G to C	+86	GGCCCAGACTGTTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5236)	CAGACTGAGCACGTGATGGCAGA (SEQ ID NO: 5232)	TCGATGGCAGA (SEQ ID NO: 5336)	TCTCGTATCACACGTCGCTC (SEQ ID NO: 5337)	0	GTCAACCAG TATCCGGT GC (SEQ ID NO: 5235)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44G,56U	HeLa	Chen2021_1107	PE2-P2A-BSD	PE3	HEK3	HEK3	+5 G to T	+86	GGCCCAGACTGTTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5236)	CAGACTGAGCACGTGATGGCAGA (SEQ ID NO: 5232)	TCGATTCGAGA (SEQ ID NO: 5338)	TCTCGCAATCACACGTCGCTC (SEQ ID NO: 5234)	0	GTCAACCAG TATCCGGT GC (SEQ ID NO: 5235)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44G,56U	HeLa	Chen2021_1108	PE2-P2A-BSD	PE3	HEK3	HEK3	+7 C to A	+86	GGCCCAGACTGTTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5236)	CAGACTGAGCACGTGATGGCAGA (SEQ ID NO: 5232)	TCGATGGAAGA (SEQ ID NO: 5339)	TCTTCCATCACGTGCTCA (SEQ ID NO: 5339)	0	GTCAACCAG TATCCGGT GC (SEQ ID NO: 5235)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44G,56U	HeLa	Chen2021_1109	PE2-P2A-BSD	PE3	HEK3	HEK3	+7 C to G	+86	GGCCCAGACTGTTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5236)	CAGACTGAGCACGTGATGGCAGA (SEQ ID NO: 5232)	TCGATGGGAGA (SEQ ID NO: 5340)	TCTTCCATCACGTGCTCA (SEQ ID NO: 5341)	0	GTCAACCAG TATCCGGT GC (SEQ ID NO: 5235)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44G,56U	HeLa	Chen2021_1110	PE2-P2A-BSD	PE3	HEK3	HEK3	+7 C to T	+86	GGCCCAGACTGTTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5236)	CAGACTGAGCACGTGATGGCAGA (SEQ ID NO: 5232)	TCGATGGTAGA (SEQ ID NO: 5342)	TCTTACCATCACGTGCTCA (SEQ ID NO: 5343)	0	GTCAACCAG TATCCGGT GC (SEQ ID NO: 5235)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44G,56U	HeLa	Chen2021_1111	PE2-P2A-BSD	RNP2	RNP2	HEK3	+4 A to T	+41	GTCATCTTAGTCATTAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5251)	CATCTTAGTCATTATC (SEQ ID NO: 5252)	CTGTGTGTTCTTT (SEQ ID NO: 5378)	AAGGAACACACAGGGTA (SEQ ID NO: 5379)	0	GTCAACCAT TAAGCAAAA CAT (SEQ ID NO: 5269)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44F,44G	HeLa	Chen2021_1112	PE2-P2A-BSD	PE3	RNP2	RNP2	+6 G to A	+41	GTCATCTTAGTCATTAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5251)	CATCTTAGTCATTATC (SEQ ID NO: 5252)	CTGAGATGTTCTCTT (SEQ ID NO: 5382)	AAGGAACACACAGGGTA (SEQ ID NO: 5383)	0	GTCAACCAT TAAGCAAAA CAT (SEQ ID NO: 5269)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44G,56U	HeLa	Chen2021_1113	PE2-P2A-BSD	PE3	RNP2	RNP2	+7 T to G	+41	GTCATCTTAGTCATTAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5251)	CATCTTAGTCATTATC (SEQ ID NO: 5252)	CTGAGGGCGTTCGTT (SEQ ID NO: 5384)	AAGGAACACACAGGGTA (SEQ ID NO: 5385)	0	GTCAACCAT TAAGCAAAA CAT (SEQ ID NO: 5269)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44F,44G	HeLa	Chen2021_1114	PE2-P2A-BSD	PE3	RUNX1	RUNX1	+3 A to C	+38	GCATTTTCAGGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	ATTTTCAGGAGGA (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGAAC TGTCTGAAGCCAGCGCT (SEQ ID NO: 5244)	GATGAAGCA TTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCGA (SEQ ID NO: 5245)	0	GATGAAGCA CTGTCGGTA TTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCGA (SEQ ID NO: 5245)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)

10

20

30

40

50

【表４３－７８】

44G,66U	HeLa	Chen2021_1115	PE2-P2A-BSD	PE3	RUNX1	RUNX1	+4 T to A	+38	GCATTTTCAGG AGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAA TAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAA GTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGA (SEQ ID NO: 5243)	GGAAGGCTTCAGAC A (SEQ ID NO: 5266)	TGTCTGAAGCCTTCGGTT TCCTCGTGAAAAT (SEQ ID NO: 5393)	0		GATGAAGCA CTGTCGGTA CGA (SEQ ID NO: 5246)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAG TTAAAATAAGGCTAGTCCGTTAT CAACTTGAAAAAGTGGCACCGA GTCCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44F,44G	HeLa	Chen2021_1116	PE2-P2A-BSD	PE3	RUNX1	RUNX1	+5 G to T	+38	GCATTTTCAGG AGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAA TAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAA GTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGA (SEQ ID NO: 5243)	GGATTGCTTCAGAC A (SEQ ID NO: 5266)	TGTCTGAAGCAATCGCTT CCTCGTGAAAAT (SEQ ID NO: 5268)	0		GATGAAGCA CTGTCGGTA CGA (SEQ ID NO: 5246)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAG TTAAAATAAGGCTAGTCCGTTAT CAACTTGAAAAAGTGGCACCGA GTCCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44G,66U	HeLa	Chen2021_1117	PE2-P2A-BSD	PE3	VEGFA	VEGFA	+1 T to G	+57	GATGCTCTGCAG GCCAGATGA (SEQ ID NO: 5285)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAA TAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAA GTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCTTGCAGGCCAGA (SEQ ID NO: 5266)	GGAGGGTCCAGCA TTGGCAGATT (SEQ ID NO: 5432)	AATGTGCCATCTGGAGC CCTCCTGTGGCTGCAG A (SEQ ID NO: 5433)	0		GATGTACAG AGAGCCCAG GGC (SEQ ID NO: 5271)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAG TTAAAATAAGGCTAGTCCGTTAT CAACTTGAAAAAGTGGCACCGA GTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44F,44G	HeLa	Chen2021_1118	PE2-P2A-BSD	PE3	VEGFA	VEGFA	+7 C to A	+57	GATGCTCTGCAG GCCAGATGA (SEQ ID NO: 5285)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAA TAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAA GTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCTTGCAGGCCAGA (SEQ ID NO: 5266)	TTGAGGGATCCAGAT GGGCACATT (SEQ ID NO: 5444)	AATGTGCCATCTGGAGC CTCCTGTGGCTGCAGA (SEQ ID NO: 5445)	0		GATGTACAG AGAGCCCAG GGC (SEQ ID NO: 5271)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAG TTAAAATAAGGCTAGTCCGTTAT CAACTTGAAAAAGTGGCACCGA GTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44G,66U	HeLa	Chen2021_1119	PE2-P2A-BSD	PE3	VEGFA	VEGFA	+7 C to T	+57	GATGCTCTGCAG GCCAGATGA (SEQ ID NO: 5285)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAA TAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAA GTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCTTGCAGGCCAGA (SEQ ID NO: 5266)	TTGAGGGTTCCAGAT CCCACATT (SEQ ID NO: 5446)	AATGTGCCATCTGGAAC CCTCCATCTGGCTGCAGA (SEQ ID NO: 5447)	0		GATGTACAG AGAGCCCAG GGC (SEQ ID NO: 5271)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAG TTAAAATAAGGCTAGTCCGTTAT CAACTTGAAAAAGTGGCACCGA GTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44G,66U	HeLa	Chen2021_1120	PE2-P2A-BSD	PE5	DNMT1	DNMT1	+1 A to G	+49	GATTCCGTCGCTG CCAGAAACA (SEQ ID NO: 5261)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAA TAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAA GTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CCTTGTGCCAGAA (SEQ ID NO: 5262)	GCGAGGCTTGAC (SEQ ID NO: 5448)	GTCACCCCTGCTTCTTGG CACCAGGG (SEQ ID NO: 5429)	0		GCCCTTCAG GTGGCTGAC GCC (SEQ ID NO: 5270)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAG TTAAAATAAGGCTAGTCCGTTAT CAACTTGAAAAAGTGGCACCGA GTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44F,44G	HeLa	Chen2021_1121	PE2-P2A-BSD	PE5	DNMT1	DNMT1	+6 G to C	+49	GATTCGTGGTG CCAGAAACA (SEQ ID NO: 5261)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAA TAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAA GTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CCTTGTGCCAGAA (SEQ ID NO: 5262)	ACACGGCGTGAC (SEQ ID NO: 5422)	GTCACGCCTGTTTCTGG CACCAGGG (SEQ ID NO: 5423)	0		GCCCTTCAG GTGGCTGAC GCC (SEQ ID NO: 5270)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAG TTAAAATAAGGCTAGTCCGTTAT CAACTTGAAAAAGTGGCACCGA GTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44G,66U	HeLa	Chen2021_1122	PE2-P2A-BSD	PE5	DNMT1	DNMT1	+8 T to A	+49	GATTCGTGGTG CCAGAAACA (SEQ ID NO: 5261)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAA TAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAA GTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CCTTGGTGCCAGAA (SEQ ID NO: 5262)	ACACGGCGTGAC (SEQ ID NO: 5424)	GCGCTCCCGTCTCTCCCCT GTTTCTGGCACCAGG (SEQ ID NO: 5425)	0		GCCCTTCAG GTGGCTGAC GCC (SEQ ID NO: 5270)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAG TTAAAATAAGGCTAGTCCGTTAT CAACTTGAAAAAGTGGCACCGA GTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44G,66U	HeLa	Chen2021_1123	PE2-P2A-BSD	PE5	EMX1	EMX1	+2 A to C	+53	GAGTCCGAGCAGCA GAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAA TAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAA GTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGCAGAAGA (SEQ ID NO: 5238)	GGCAGGGCGTCGCCATC AC (SEQ ID NO: 5344)	GTGATGGGAGCCCTGCT TCTTCGCTCGGGA (SEQ ID NO: 5345)	0		GACATCGAT GTCCGTCGC AT (SEQ ID NO: 5559)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAG TTAAAATAAGGCTAGTCCGTTAT CAACTTGAAAAAGTGGCACCGA GTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44G,66U	HeLa	Chen2021_1124	PE2-P2A-BSD	PE5	EMX1	EMX1	+5 G to A	+53	GAGTCCGAGCAGA GAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAA TAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAA GTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGCAGAAGA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGGAGCTCCCATC AC (SEQ ID NO: 5294)	GTGATGGGAGCTCCCATC CTTCTGCTCGGGA (SEQ ID NO: 5295)	0		GACATCGAT GTCCGTCGC AT (SEQ ID NO: 5559)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAG TTAAAATAAGGCTAGTCCGTTAT CAACTTGAAAAAGTGGCACCGA GTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44G,66U	HeLa	Chen2021_1125	PE2-P2A-BSD	PE5	EMX1	EMX1	+5 G to T	+53	GAGTCCGAGCAGA GAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAA TAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAA GTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGCAGAAGA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATC AC (SEQ ID NO: 5228)	GTGATGGGAGCACACTTCT TCTTCGCTCGGGA (SEQ ID NO: 5230)	0		GACATCGAT GTCCGTCGC AT (SEQ ID NO: 5559)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAG TTAAAATAAGGCTAGTCCGTTAT CAACTTGAAAAAGTGGCACCGA GTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44F,44G	HeLa	Chen2021_1126	PE2-P2A-BSD	PE5	FANCF	FANCF	+3 C to G	+48	GGAATCCCTTC TGCAGCACC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAA TAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAA GTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATCCCTTCTGCAG CCTCCTGTGGCTGCAG (SEQ ID NO: 5256)	AACGTGGATCCCACGT TCC (SEQ ID NO: 5310)	GGAAAAGCGATCCAGGT GCTCGCAGAAGGGAT (SEQ ID NO: 5311)	0		GGGGGTCCCA GGTGGTGAC GT (SEQ ID NO: 924)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAG TTAAAATAAGGCTAGTCCGTTAT CAACTTGAAAAAGTGGCACCGA GTCCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44F,44G	HeLa	Chen2021_1127	PE2-P2A-BSD	PE5	FANCF	FANCF	+3 C to T	+48	GGAATCCCTTC TGCAGCACC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAA TAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAA GTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATCCCTTCTGCAG CCTCCTGTGGCTGCAG (SEQ ID NO: 5256)	AACTTGGATCCGCTTT TCC (SEQ ID NO: 5312)	GGAAAAGCGATCCAAGT GCTCGCAGAAGGGAT (SEQ ID NO: 5313)	0		GGGGGTCCCA GGTGGTGAC GT (SEQ ID NO: 924)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAG TTAAAATAAGGCTAGTCCGTTAT CAACTTGAAAAAGTGGCACCGA GTCCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)

【表４３－７９】

44G,50J	HeLa	Chen2021_1128	PE2--P2A--BSD	PE5	FANCF	FANCF	+4 T to G	+48	GGAATCCCTTCTGCAGCACC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATCCCTTCTGCAGC (SEQ ID NO: 5256)	ACCGGGATCGCTTTTCC (SEQ ID NO: 5314)	GGAAAAGCGATCCCGGTGCTGCAGAAGGGAT (SEQ ID NO: 5315)	0	0	GGGGTCCCAGGTGCTGACGT (SEQ ID NO: 924)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44F,44G	HeLa	Chen2021_1129	PE2--P2A--BSD	PE5	HEK3	HEK3	+1 T to A	+90	GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	AGATGGCAGA (SEQ ID NO: 5247)	TCTGCCATCTCGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5248)	0	0	GTCAACCAGTATCCCGGTGC (SEQ ID NO: 5235)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44G,50J	HeLa	Chen2021_1130	PE2--P2A--BSD	PE5	HEK3	HEK3	+1 T to C	+90	GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	CGATGGCAGA (SEQ ID NO: 5324)	TCTGCCATCGCGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5325)	0	0	GTCAACCAGTATCCCGGTGC (SEQ ID NO: 5235)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44G,50J	HeLa	Chen2021_1131	PE2--P2A--BSD	PE5	HEK3	HEK3	+1 T to G	+90	GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	GGATGGCAGA (SEQ ID NO: 5326)	TCTGCCATCCCGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5327)	0	0	GTCAACCAGTATCCCGGTGC (SEQ ID NO: 5235)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44G,50J	HeLa	Chen2021_1132	PE2--P2A--BSD	PE5	HEK3	HEK3	+3 A to C	+90	GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGCTGGCAGA (SEQ ID NO: 5328)	TCTGCCAGCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5329)	0	0	GTCAACCAGTATCCCGGTGC (SEQ ID NO: 5235)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44G,50J	HeLa	Chen2021_1133	PE2--P2A--BSD	PE5	HEK3	HEK3	+3 A to G	+90	GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGGTGGCAGA (SEQ ID NO: 5330)	TCTGCCACCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5331)	0	0	GTCAACCAGTATCCCGGTGC (SEQ ID NO: 5235)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44G,50J	HeLa	Chen2021_1134	PE2--P2A--BSD	PE5	HEK3	HEK3	+3 A to T	+90	GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGTTGGCAGA (SEQ ID NO: 5332)	TCTGCCAACACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5333)	0	0	GTCAACCAGTATCCCGGTGC (SEQ ID NO: 5235)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44G,50J	HeLa	Chen2021_1135	PE2--P2A--BSD	PE5	HEK3	HEK3	+5 G to A	+90	GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATAGCAGA (SEQ ID NO: 5334)	TCTGCTATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5335)	0	0	GTCAACCAGTATCCCGGTGC (SEQ ID NO: 5235)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44G,50J	HeLa	Chen2021_1136	PE2--P2A--BSD	PE5	HEK3	HEK3	+5 G to C	+90	GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATCGCAGA (SEQ ID NO: 5336)	TCTGCGATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5337)	0	0	GTCAACCAGTATCCCGGTGC (SEQ ID NO: 5235)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44G,50J	HeLa	Chen2021_1137	PE2--P2A--BSD	PE5	HEK3	HEK3	+5 G to T	+90	GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	GTCAACCAGTATCCCGGTGC (SEQ ID NO: 5235)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44G,50J	HeLa	Chen2021_1138	PE2--P2A--BSD	PE5	HEK3	HEK3	+7 C to A	+90	GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATGGAAGA (SEQ ID NO: 5338)	TCTTCCATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5339)	0	0	GTCAACCAGTATCCCGGTGC (SEQ ID NO: 5235)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44G,50J	HeLa	Chen2021_1139	PE2--P2A--BSD	PE5	HEK3	HEK3	+7 C to G	+90	GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATGGGAGA (SEQ ID NO: 5340)	TCTCCCATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5341)	0	0	GTCAACCAGTATCCCGGTGC (SEQ ID NO: 5235)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44G,50J	HeLa	Chen2021_1140	PE2--P2A--BSD	PE5	HEK3	HEK3	+7 C to T	+90	GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATGGTAGA (SEQ ID NO: 5342)	TCTACCATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5343)	0	0	GTCAACCAGTATCCCGGTGC (SEQ ID NO: 5235)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)

【表４３－８０】

44G,50J	HeLa	Chen2021_1141	PE2-P2A-BSD	PE5	RNF2	RNF2	+4 A to T	+41	GTCATCTTAGTCATTACCTG (SEQ ID NO: 5251)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTAC (SEQ ID NO: 5252)	CTGTGGTGTTCGTT (SEQ ID NO: 5378)	AACGAACACCACAGGTAATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5379)	0	0	GTCAACCATTAAGCAAAACAT (SEQ ID NO: 5269)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44F,44G	HeLa	Chen2021_1142	PE2-P2A-BSD	PE5	RNF2	RNF2	+6 G to A	+41	GTCATCTTAGTCATTACCTG (SEQ ID NO: 5251)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTAC (SEQ ID NO: 5252)	CTGAGATGTTCGTT (SEQ ID NO: 5382)	AACGAACATCTCAGGTAATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5383)	0	0	GTCAACCATTAAGCAAAACAT (SEQ ID NO: 5269)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44G,50J	HeLa	Chen2021_1143	PE2-P2A-BSD	PE5	RNF2	RNF2	+7 T to C	+41	GTCATCTTAGTCATTACCTG (SEQ ID NO: 5251)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTAC (SEQ ID NO: 5252)	CTGAGGCGTTCGTT (SEQ ID NO: 5384)	AACGAACGCCTCAGGTAATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5385)	0	0	GTCAACCATTAAGCAAAACAT (SEQ ID NO: 5269)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44F,44G	HeLa	Chen2021_1144	PE2-P2A-BSD	PE5	RUNX1	RUNX1	+3 A to C	+38	GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	GATGAAGCACTGTGGGTACGA (SEQ ID NO: 5246)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44G,50J	HeLa	Chen2021_1145	PE2-P2A-BSD	PE5	RUNX1	RUNX1	+4 T to A	+38	GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGAAGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5398)	TGTCTGAAGCCTTCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5399)	0	0	GATGAAGCACTGTGGGTACGA (SEQ ID NO: 5246)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44F,44G	HeLa	Chen2021_1146	PE2-P2A-BSD	PE5	RUNX1	RUNX1	+5 G to T	+38	GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGATTGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5259)	TGTCTGAAGCAATCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5260)	0	0	GATGAAGCACTGTGGGTACGA (SEQ ID NO: 5246)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44G,50J	HeLa	Chen2021_1147	PE2-P2A-BSD	PE5	VEGFA	VEGFA	+1 T to G	+57	GATGTCTGCAGGCCAGATGA (SEQ ID NO: 5265)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCTGCAGGCCAGA (SEQ ID NO: 5266)	GGAGGGCTCCAGATGGCACATT (SEQ ID NO: 5432)	AATGTGCCATCTGGAGCCCTCCTCTGGCCTGCAGA (SEQ ID NO: 5433)	0	0	GATGTACAGAGAGCCCAGGGC (SEQ ID NO: 5271)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44F,44G	HeLa	Chen2021_1148	PE2-P2A-BSD	PE5	VEGFA	VEGFA	+7 C to A	+57	GATGTCTGCAGGCCAGATGA (SEQ ID NO: 5265)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCTGCAGGCCAGA (SEQ ID NO: 5266)	TGAGGGATCCAGATGGCACATT (SEQ ID NO: 5444)	AATGTGCCATCTGGATCCCTCATCTGGCCTGCAGA (SEQ ID NO: 5445)	0	0	GATGTACAGAGAGCCCAGGGC (SEQ ID NO: 5271)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44G,50J	HeLa	Chen2021_1149	PE2-P2A-BSD	PE5	VEGFA	VEGFA	+7 C to T	+57	GATGTCTGCAGGCCAGATGA (SEQ ID NO: 5265)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCTGCAGGCCAGA (SEQ ID NO: 5266)	TGAGGGTTCCAGATGGCACATT (SEQ ID NO: 5446)	AATGTGCCATCTGGAACCCTCATCTGGCCTGCAGA (SEQ ID NO: 5447)	0	0	GATGTACAGAGAGCCCAGGGC (SEQ ID NO: 5271)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44G	HEK293T	Chen2021_1150	PE2	PE2	EMX1	EMX1	+2 A to C		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GCAGGGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5344)	GTGATGGGAGCCCTGCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5345)	0	0	0	0
44G	HEK293T	Chen2021_1151	PE2	PE2	EMX1	EMX1	+5 G to A		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGAGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5249)	GTGATGGGAGCTCTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5250)	0	0	0	0
44G	HEK293T	Chen2021_1152	PE2	PE2	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0
44G	HEK293T	Chen2021_1153	PE2	PE4	EMX1	EMX1	+2 A to C		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GCAGGGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5344)	GTGATGGGAGCCCTGCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5345)	0	0	0	0
44G	HEK293T	Chen2021_1154	PE2	PE4	EMX1	EMX1	+5 G to A		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGAGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5249)	GTGATGGGAGCTCTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5250)	0	0	0	0
44G	HEK293T	Chen2021_1155	PE2	PE4	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0

【表４３－８１】

44G	HEK293T	Chen2021_1156	PE2	PE3	EMX1	EMX1	+2 A to C	+53	GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GCAGGGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5344)	GTGATGGGAGCCCTGCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5345)	0	0	GACATCGATGTCCTCCCCAT (SEQ ID NO: 5590)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44G	HEK293T	Chen2021_1157	PE2	PE3	EMX1	EMX1	+5 G to A	+53	GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGAGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5249)	GTGATGGGAGCTCTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5250)	0	0	GACATCGATGTCCTCCCCAT (SEQ ID NO: 5590)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44G	HEK293T	Chen2021_1158	PE2	PE3	EMX1	EMX1	+5 G to T	+53	GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	GACATCGATGTCCTCCCCAT (SEQ ID NO: 5590)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44G	HEK293T	Chen2021_1159	PE2	PE5	EMX1	EMX1	+2 A to C	+53	GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GCAGGGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5344)	GTGATGGGAGCCCTGCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5345)	0	0	GACATCGATGTCCTCCCCAT (SEQ ID NO: 5590)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44G	HEK293T	Chen2021_1160	PE2	PE5	EMX1	EMX1	+5 G to A	+53	GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGAGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5249)	GTGATGGGAGCTCTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5250)	0	0	GACATCGATGTCCTCCCCAT (SEQ ID NO: 5590)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44G	HEK293T	Chen2021_1161	PE2	PE5	EMX1	EMX1	+5 G to T	+53	GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	GACATCGATGTCCTCCCCAT (SEQ ID NO: 5590)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44F,44G	K562	Chen2021_1162	PE2	PE2	HEK3	HEK3	+1 T to A		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	AGATGGCAGA (SEQ ID NO: 5247)	TCTGCCATCTCGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5248)	0	0	0	0
44F,44G	K562	Chen2021_1163	PE2	PE2	RNF2	RNF2	+6 G to A		GTCATCTTAGTCATTACCTG (SEQ ID NO: 5251)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTAC (SEQ ID NO: 5252)	CTGAGATGTTCGTT (SEQ ID NO: 5382)	AACGAACATCTCAGGTAATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5383)	0	0	0	0
44F,44G	K562	Chen2021_1164	PE2	PE2	FANCF	FANCF	+3 C to T		GGAATCCCTTCTGCAGCACC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATCCCTTCTGCAGC (SEQ ID NO: 5256)	ACTTGGATCGCTTTTCC (SEQ ID NO: 5312)	GGAAAAGCGATCCAAGTGCTGCAGAAGGGAT (SEQ ID NO: 5313)	0	0	0	0
44F,44G	K562	Chen2021_1165	PE2	PE2	RUNX1	RUNX1	+3 A to C		GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	0	0
44F,44G	K562	Chen2021_1166	PE2	PE2	DNMT1	DNMT1	+6 G to C		GATTCCTGGTGCCAGAAACA (SEQ ID NO: 5261)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CCTGGTGCCAGAA (SEQ ID NO: 5262)	ACAGGCGTGAC (SEQ ID NO: 5422)	GTCACGCCTGTTTCTGGCACCAGG (SEQ ID NO: 5423)	0	0	0	0
44F,44G	K562	Chen2021_1167	PE2	PE2	VEGFA	VEGFA	+7 C to A		GATGTCTGCAGGCCAGATGA (SEQ ID NO: 5265)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCTGCAGGCCAGA (SEQ ID NO: 5266)	TGAGGGATCCAGATGGCACATT (SEQ ID NO: 5444)	AATGTGCCATCTGGATCCCTCATCTGGCCTGCAGA (SEQ ID NO: 5445)	0	0	0	0
44F,44G	K562	Chen2021_1168	PE2	PE4	HEK3	HEK3	+1 T to A		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	AGATGGCAGA (SEQ ID NO: 5247)	TCTGCCATCTCGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5248)	0	0	0	0
44F,44G	K562	Chen2021_1169	PE2	PE4	RNF2	RNF2	+6 G to A		GTCATCTTAGTCATTACCTG (SEQ ID NO: 5251)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTAC (SEQ ID NO: 5252)	CTGAGATGTTCGTT (SEQ ID NO: 5382)	AACGAACATCTCAGGTAATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5383)	0	0	0	0
44F,44G	K562	Chen2021_1170	PE2	PE4	FANCF	FANCF	+3 C to T		GGAATCCCTTCTGCAGCACC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATCCCTTCTGCAGC (SEQ ID NO: 5256)	ACTTGGATCGCTTTTCC (SEQ ID NO: 5312)	GGAAAAGCGATCCAAGTGCTGCAGAAGGGAT (SEQ ID NO: 5313)	0	0	0	0

【表４３－８２】

44F,44G	K562	Chen2021_1171	PE2	PE4	RUNX1	RUNX1	+3 A to C		GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	0	0
44F,44G	K562	Chen2021_1172	PE2	PE4	DNMT1	DNMT1	+6 G to C		GATTCCTGGTGCCAGAAACA (SEQ ID NO: 5261)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CCTGGTGCCAGAA (SEQ ID NO: 5262)	ACAGGCGTGAC (SEQ ID NO: 5422)	GTCACGCCTGTTTCTGGCACCAGG (SEQ ID NO: 5423)	0	0	0	0
44F,44G	K562	Chen2021_1173	PE2	PE4	VEGFA	VEGFA	+7 C to A		GATGTCTGCAGGCCAGATGA (SEQ ID NO: 5265)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCTGCAGGCCAGA (SEQ ID NO: 5266)	TGAGGGATCCAGATGGCACATT (SEQ ID NO: 5444)	AATGTGCCATCTGGATCCCTCATCTGGCCTGCAGA (SEQ ID NO: 5445)	0	0	0	0
44F,44G	K562	Chen2021_1174	PE2	PE3	HEK3	HEK3	+1 T to A	+90	GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	AGATGGCAGA (SEQ ID NO: 5247)	TCTGCCATCTCGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5248)	0	0	GTCAACCAGTATCCCGGTGC (SEQ ID NO: 5235)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44F,44G	K562	Chen2021_1175	PE2	PE3	RNF2	RNF2	+6 G to A	+41	GTCATCTTAGTCATTACCTG (SEQ ID NO: 5251)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTAC (SEQ ID NO: 5252)	CTGAGATGTTCGTT (SEQ ID NO: 5382)	AACGAACATCTCAGGTAATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5383)	0	0	GTCAACCATTAAGCAAAACAT (SEQ ID NO: 5269)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44F,44G	K562	Chen2021_1176	PE2	PE3	FANCF	FANCF	+3 C to T	+48	GGAATCCCTTCTGCAGCACC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATCCCTTCTGCAGC (SEQ ID NO: 5256)	ACTTGGATCGCTTTTCC (SEQ ID NO: 5312)	GGAAAAGCGATCCAAGTGCTGCAGAAGGGAT (SEQ ID NO: 5313)	0	0	GGGGTCCCAGGTGCTGACGT (SEQ ID NO: 924)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44F,44G	K562	Chen2021_1177	PE2	PE3	RUNX1	RUNX1	+3 A to C	+38	GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	GATGAAGCACTGTGGGTACGA (SEQ ID NO: 5246)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44F,44G	K562	Chen2021_1178	PE2	PE3	DNMT1	DNMT1	+6 G to C	+49	GATTCCTGGTGCCAGAAACA (SEQ ID NO: 5261)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CCTGGTGCCAGAA (SEQ ID NO: 5262)	ACAGGCGTGAC (SEQ ID NO: 5422)	GTCACGCCTGTTTCTGGCACCAGG (SEQ ID NO: 5423)	0	0	GCCCTTCAGCTAAAATAAAGG (SEQ ID NO: 5270)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44F,44G	K562	Chen2021_1179	PE2	PE3	VEGFA	VEGFA	+7 C to A	+57	GATGTCTGCAGGCCAGATGA (SEQ ID NO: 5265)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCTGCAGGCCAGA (SEQ ID NO: 5266)	TGAGGGATCCAGATGGCACATT (SEQ ID NO: 5444)	AATGTGCCATCTGGATCCCTCATCTGGCCTGCAGA (SEQ ID NO: 5445)	0	0	GATGTACAGAGAGCCCAGGGC (SEQ ID NO: 5271)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44F,44G	K562	Chen2021_1180	PE2	PE5	HEK3	HEK3	+1 T to A	+90	GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	AGATGGCAGA (SEQ ID NO: 5247)	TCTGCCATCTCGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5248)	0	0	GTCAACCAGTATCCCGGTGC (SEQ ID NO: 5235)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44F,44G	K562	Chen2021_1181	PE2	PE5	RNF2	RNF2	+6 G to A	+41	GTCATCTTAGTCATTACCTG (SEQ ID NO: 5251)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTAC (SEQ ID NO: 5252)	CTGAGATGTTCGTT (SEQ ID NO: 5382)	AACGAACATCTCAGGTAATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5383)	0	0	GTCAACCATTAAGCAAAACAT (SEQ ID NO: 5269)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44F,44G	K562	Chen2021_1182	PE2	PE5	FANCF	FANCF	+3 C to T	+48	GGAATCCCTTCTGCAGCACC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATCCCTTCTGCAGC (SEQ ID NO: 5256)	ACTTGGATCGCTTTTCC (SEQ ID NO: 5312)	GGAAAAGCGATCCAAGTGCTGCAGAAGGGAT (SEQ ID NO: 5313)	0	0	GGGGTCCCAGGTGCTGACGT (SEQ ID NO: 924)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44F,44G	K562	Chen2021_1183	PE2	PE5	RUNX1	RUNX1	+3 A to C	+38	GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	GATGAAGCACTGTGGGTACGA (SEQ ID NO: 5246)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44F,44G	K562	Chen2021_1184	PE2	PE5	DNMT1	DNMT1	+6 G to C	+49	GATTCCTGGTGCCAGAAACA (SEQ ID NO: 5261)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CCTGGTGCCAGAA (SEQ ID NO: 5262)	ACAGGCGTGAC (SEQ ID NO: 5422)	GTCACGCCTGTTTCTGGCACCAGG (SEQ ID NO: 5423)	0	0	GCCCTTCAGCTAAAATAAAGG (SEQ ID NO: 5270)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)

【表４３－８３】

44F,44G	K562	Chen2021_1185	PE2	PE5	VEGFA	VEGFA	+7 C to A	+57	GATGTCTGCAGGCCAGATGA (SEQ ID NO: 5265)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCTGCAGGCCAGA (SEQ ID NO: 5266)	TGAGGGATCCAGATGGCACATT (SEQ ID NO: 5444)	AATGTGCCATCTGGATCCCTCATCTGGCCTGCAGA (SEQ ID NO: 5445)	0	0	GATGTACAGAGAGCCCAGGGC (SEQ ID NO: 5271)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44F,44G	U2OS	Chen2021_1186	PE2	PE2	FANCF	FANCF	+3 C to T		GGAATCCCTTCTGCAGCACC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATCCCTTCTGCAGC (SEQ ID NO: 5256)	ACTTGGATCGCTTTTCC (SEQ ID NO: 5312)	GGAAAAGCGATCCAAGTGCTGCAGAAGGGAT (SEQ ID NO: 5313)	0	0	0	0
44F,44G	U2OS	Chen2021_1187	PE2	PE2	RUNX1	RUNX1	+3 A to C		GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	0	0
44F,44G	U2OS	Chen2021_1188	PE2	PE2	DNMT1	DNMT1	+6 G to C		GATTCCTGGTGCCAGAAACA (SEQ ID NO: 5261)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CCTGGTGCCAGAA (SEQ ID NO: 5262)	ACAGGCGTGAC (SEQ ID NO: 5422)	GTCACGCCTGTTTCTGGCACCAGG (SEQ ID NO: 5423)	0	0	0	0
44F,44G	U2OS	Chen2021_1189	PE2	PE2	VEGFA	VEGFA	+7 C to A		GATGTCTGCAGGCCAGATGA (SEQ ID NO: 5265)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCTGCAGGCCAGA (SEQ ID NO: 5266)	TGAGGGATCCAGATGGCACATT (SEQ ID NO: 5444)	AATGTGCCATCTGGATCCCTCATCTGGCCTGCAGA (SEQ ID NO: 5445)	0	0	0	0
44F,44G	U2OS	Chen2021_1190	PE2-P2A-MLH1dn	PE4	FANCF	FANCF	+3 C to T		GGAATCCCTTCTGCAGCACC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATCCCTTCTGCAGC (SEQ ID NO: 5256)	ACTTGGATCGCTTTTCC (SEQ ID NO: 5312)	GGAAAAGCGATCCAAGTGCTGCAGAAGGGAT (SEQ ID NO: 5313)	0	0	0	0
44F,44G	U2OS	Chen2021_1191	PE2-P2A-MLH1dn	PE4	RUNX1	RUNX1	+3 A to C		GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	0	0
44F,44G	U2OS	Chen2021_1192	PE2-P2A-MLH1dn	PE4	DNMT1	DNMT1	+6 G to C		GATTCCTGGTGCCAGAAACA (SEQ ID NO: 5261)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CCTGGTGCCAGAA (SEQ ID NO: 5262)	ACAGGCGTGAC (SEQ ID NO: 5422)	GTCACGCCTGTTTCTGGCACCAGG (SEQ ID NO: 5423)	0	0	0	0
44F,44G	U2OS	Chen2021_1193	PE2-P2A-MLH1dn	PE4	VEGFA	VEGFA	+7 C to A		GATGTCTGCAGGCCAGATGA (SEQ ID NO: 5265)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCTGCAGGCCAGA (SEQ ID NO: 5266)	TGAGGGATCCAGATGGCACATT (SEQ ID NO: 5444)	AATGTGCCATCTGGATCCCTCATCTGGCCTGCAGA (SEQ ID NO: 5445)	0	0	0	0
44F,44G	U2OS	Chen2021_1194	PE2	PE3	FANCF	FANCF	+3 C to T	+48	GGAATCCCTTCTGCAGCACC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATCCCTTCTGCAGC (SEQ ID NO: 5256)	ACTTGGATCGCTTTTCC (SEQ ID NO: 5312)	GGAAAAGCGATCCAAGTGCTGCAGAAGGGAT (SEQ ID NO: 5313)	0	0	GGGGTCCCAGGTGCTGACGT (SEQ ID NO: 924)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44F,44G	U2OS	Chen2021_1195	PE2	PE3	RUNX1	RUNX1	+3 A to C	+38	GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	GATGAAGCACTGTGGGTACGA (SEQ ID NO: 5246)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44F,44G	U2OS	Chen2021_1196	PE2	PE3	DNMT1	DNMT1	+6 G to C	+49	GATTCCTGGTGCCAGAAACA (SEQ ID NO: 5261)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CCTGGTGCCAGAA (SEQ ID NO: 5262)	ACAGGCGTGAC (SEQ ID NO: 5422)	GTCACGCCTGTTTCTGGCACCAGG (SEQ ID NO: 5423)	0	0	GCCCTTCAGCTAAAATAAAGG (SEQ ID NO: 5270)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44F,44G	U2OS	Chen2021_1197	PE2	PE3	VEGFA	VEGFA	+7 C to A	+57	GATGTCTGCAGGCCAGATGA (SEQ ID NO: 5265)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCTGCAGGCCAGA (SEQ ID NO: 5266)	TGAGGGATCCAGATGGCACATT (SEQ ID NO: 5444)	AATGTGCCATCTGGATCCCTCATCTGGCCTGCAGA (SEQ ID NO: 5445)	0	0	GATGTACAGAGAGCCCAGGGC (SEQ ID NO: 5271)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44F,44G	U2OS	Chen2021_1198	PE2-P2A-MLH1dn	PE5	FANCF	FANCF	+3 C to T	+48	GGAATCCCTTCTGCAGCACC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATCCCTTCTGCAGC (SEQ ID NO: 5256)	ACTTGGATCGCTTTTCC (SEQ ID NO: 5312)	GGAAAAGCGATCCAAGTGCTGCAGAAGGGAT (SEQ ID NO: 5313)	0	0	GGGGTCCCAGGTGCTGACGT (SEQ ID NO: 924)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44F,44G	U2OS	Chen2021_1199	PE2-P2A-MLH1dn	PE5	RUNX1	RUNX1	+3 A to C	+38	GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	GATGAAGCACTGTGGGTACGA (SEQ ID NO: 5246)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)

【表４３－８４】

44F,44G	U2OS	Chen2021_1200	PE2–P2A–MLH1dn	PE5	DNMT1	DNMT1	+6 G to C	+49	GATTCCTGGTGCCAGAAACA (SEQ ID NO: 5261)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CCTGGTGCCAGAA (SEQ ID NO: 5262)	ACAGGCGTGAC (SEQ ID NO: 5422)	GTCACGCCTGTTTCTGGCACCAGG (SEQ ID NO: 5423)	0	0	GCCCTTCAGCTAAAATAAAGG (SEQ ID NO: 5270)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
44F,44G	U2OS	Chen2021_1201	PE2–P2A–MLH1dn	PE5	VEGFA	VEGFA	+7 C to A	+57	GATGTCTGCAGGCCAGATGA (SEQ ID NO: 5265)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCTGCAGGCCAGA (SEQ ID NO: 5266)	TGAGGGATCCAGATGGCACATT (SEQ ID NO: 5444)	AATGTGCCATCTGGATCCCTCATCTGGCCTGCAGA (SEQ ID NO: 5445)	0	0	GATGTACAGAGAGCCCAGGGC (SEQ ID NO: 5271)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
51A	HEK293T	Chen2021_1202	untreated	untreated	HEK3								0	0	0	0	0
45B,45C,51A	HEK293T	Chen2021_1203	PE2	Control	HEK3	HEK3	+1 T to A	+90	GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	AGATGGCAGA (SEQ ID NO: 5247)	TCTGCCATCTCGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5248)	0	0	GTCAACCAGTATCCCGGTGC (SEQ ID NO: 5235)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
45B,45C,51A	HEK293T	Chen2021_1204	PE2	MLH1dn	HEK3	HEK3	+1 T to A	+90	GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	AGATGGCAGA (SEQ ID NO: 5247)	TCTGCCATCTCGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5248)	0	0	GTCAACCAGTATCCCGGTGC (SEQ ID NO: 5235)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
45B,45C,51A	HEK293T	Chen2021_1205	PE2	Control	HEK3	HEK3	non-editing	+90	GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATGGCAGA (SEQ ID NO: 5591)	TCTGCCATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5592)	0	0	GTCAACCAGTATCCCGGTGC (SEQ ID NO: 5235)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
45B,45C,51A	HEK293T	Chen2021_1206	PE2	MLH1dn	HEK3	HEK3	non-editing	+90	GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATGGCAGA (SEQ ID NO: 5591)	TCTGCCATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5592)	0	0	GTCAACCAGTATCCCGGTGC (SEQ ID NO: 5235)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
51A	HEK293T	Chen2021_1207	PE2–dRT	Control	HEK3	HEK3	+1 T to A	+90	GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	AGATGGCAGA (SEQ ID NO: 5247)	TCTGCCATCTCGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5248)	0	0	GTCAACCAGTATCCCGGTGC (SEQ ID NO: 5235)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
51A	HEK293T	Chen2021_1208	PE2–dRT	MLH1dn	HEK3	HEK3	+1 T to A	+90	GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	AGATGGCAGA (SEQ ID NO: 5247)	TCTGCCATCTCGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5248)	0	0	GTCAACCAGTATCCCGGTGC (SEQ ID NO: 5235)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
51A	HEK293T	Chen2021_1209	Cas9 H840A	Control	HEK3	HEK3	+1 T to A	+90	GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	AGATGGCAGA (SEQ ID NO: 5247)	TCTGCCATCTCGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5248)	0	0	GTCAACCAGTATCCCGGTGC (SEQ ID NO: 5235)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
51A	HEK293T	Chen2021_1210	Cas9 H840A	MLH1dn	HEK3	HEK3	+1 T to A	+90	GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	AGATGGCAGA (SEQ ID NO: 5247)	TCTGCCATCTCGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5248)	0	0	GTCAACCAGTATCCCGGTGC (SEQ ID NO: 5235)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
51A	HEK293T	Chen2021_1211	untreated	untreated	EMX1								0	0	0	0	0
45B,45C,51A	HEK293T	Chen2021_1212	PE2	Control	EMX1	EMX1	+5 G to T	+53	GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	GACATCGATGTCCTCCCCAT (SEQ ID NO: 5590)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
45B,45C,51A	HEK293T	Chen2021_1213	PE2	MLH1dn	EMX1	EMX1	+5 G to T	+53	GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	GACATCGATGTCCTCCCCAT (SEQ ID NO: 5590)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
45B,45C,51A	HEK293T	Chen2021_1214	PE2	Control	EMX1	EMX1	non-editing	+53	GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGGGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5593)	GTGATGGGAGCCCTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5594)	0	0	GACATCGATGTCCTCCCCAT (SEQ ID NO: 5590)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)

【表４３－８５】

45B,45C,51A	HEK293T	Chen2021_1215	PE2	MLH1dn	EMX1	EMX1	non-editing	+53	GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGGGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5593)	GTGATGGGAGCCCTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5594)	0	0	GACATCGATGTCCTCCCCAT (SEQ ID NO: 5590)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
51A	HEK293T	Chen2021_1216	PE2--dRT	Control	EMX1	EMX1	+5 G to T	+53	GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	GACATCGATGTCCTCCCCAT (SEQ ID NO: 5590)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
51A	HEK293T	Chen2021_1217	PE2--dRT	MLH1dn	EMX1	EMX1	+5 G to T	+53	GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	GACATCGATGTCCTCCCCAT (SEQ ID NO: 5590)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
51A	HEK293T	Chen2021_1218	Cas9H840A	Control	EMX1	EMX1	+5 G to T	+53	GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	GACATCGATGTCCTCCCCAT (SEQ ID NO: 5590)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
51A	HEK293T	Chen2021_1219	Cas9H840A	MLH1dn	EMX1	EMX1	+5 G to T	+53	GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	GACATCGATGTCCTCCCCAT (SEQ ID NO: 5590)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
51A	HEK293T	Chen2021_1220	untreated	untreated	FANCF								0	0	0	0	0
45B,45C,51A	HEK293T	Chen2021_1221	PE2	Control	FANCF	FANCF	+3 C to T	+48	GGAATCCCTTCTGCAGCACC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATCCCTTCTGCAGC (SEQ ID NO: 5256)	ACTTGGATCGCTTTTCC (SEQ ID NO: 5312)	GGAAAAGCGATCCAAGTGCTGCAGAAGGGAT (SEQ ID NO: 5313)	0	0	GGGGTCCCAGGTGCTGACGT (SEQ ID NO: 924)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
45B,45C,51A	HEK293T	Chen2021_1222	PE2	MLH1dn	FANCF	FANCF	+3 C to T	+48	GGAATCCCTTCTGCAGCACC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATCCCTTCTGCAGC (SEQ ID NO: 5256)	ACTTGGATCGCTTTTCC (SEQ ID NO: 5312)	GGAAAAGCGATCCAAGTGCTGCAGAAGGGAT (SEQ ID NO: 5313)	0	0	GGGGTCCCAGGTGCTGACGT (SEQ ID NO: 924)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
45B,45C,51A	HEK293T	Chen2021_1223	PE2	Control	FANCF	FANCF	non-editing	+48	GGAATCCCTTCTGCAGCACC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATCCCTTCTGCAGC (SEQ ID NO: 5256)	ACCTGGATCGCTTTTCC (SEQ ID NO: 5595)	GGAAAAGCGATCCAGGTGCTGCAGAAGGGAT (SEQ ID NO: 5596)	0	0	GGGGTCCCAGGTGCTGACGT (SEQ ID NO: 924)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
45B,45C,51A	HEK293T	Chen2021_1224	PE2	MLH1dn	FANCF	FANCF	non-editing	+48	GGAATCCCTTCTGCAGCACC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATCCCTTCTGCAGC (SEQ ID NO: 5256)	ACCTGGATCGCTTTTCC (SEQ ID NO: 5595)	GGAAAAGCGATCCAGGTGCTGCAGAAGGGAT (SEQ ID NO: 5596)	0	0	GGGGTCCCAGGTGCTGACGT (SEQ ID NO: 924)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
51A	HEK293T	Chen2021_1225	PE2--dRT	Control	FANCF	FANCF	+3 C to T	+48	GGAATCCCTTCTGCAGCACC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATCCCTTCTGCAGC (SEQ ID NO: 5256)	ACTTGGATCGCTTTTCC (SEQ ID NO: 5312)	GGAAAAGCGATCCAAGTGCTGCAGAAGGGAT (SEQ ID NO: 5313)	0	0	GGGGTCCCAGGTGCTGACGT (SEQ ID NO: 924)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
51A	HEK293T	Chen2021_1226	PE2--dRT	MLH1dn	FANCF	FANCF	+3 C to T	+48	GGAATCCCTTCTGCAGCACC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATCCCTTCTGCAGC (SEQ ID NO: 5256)	ACTTGGATCGCTTTTCC (SEQ ID NO: 5312)	GGAAAAGCGATCCAAGTGCTGCAGAAGGGAT (SEQ ID NO: 5313)	0	0	GGGGTCCCAGGTGCTGACGT (SEQ ID NO: 924)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
51A	HEK293T	Chen2021_1227	Cas9H840A	Control	FANCF	FANCF	+3 C to T	+48	GGAATCCCTTCTGCAGCACC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATCCCTTCTGCAGC (SEQ ID NO: 5256)	ACTTGGATCGCTTTTCC (SEQ ID NO: 5312)	GGAAAAGCGATCCAAGTGCTGCAGAAGGGAT (SEQ ID NO: 5313)	0	0	GGGGTCCCAGGTGCTGACGT (SEQ ID NO: 924)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
51A	HEK293T	Chen2021_1228	Cas9H840A	MLH1dn	FANCF	FANCF	+3 C to T	+48	GGAATCCCTTCTGCAGCACC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATCCCTTCTGCAGC (SEQ ID NO: 5256)	ACTTGGATCGCTTTTCC (SEQ ID NO: 5312)	GGAAAAGCGATCCAAGTGCTGCAGAAGGGAT (SEQ ID NO: 5313)	0	0	GGGGTCCCAGGTGCTGACGT (SEQ ID NO: 924)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
51A	HEK293T	Chen2021_1229	untreated	untreated	DNMT1								0	0	0	0	0

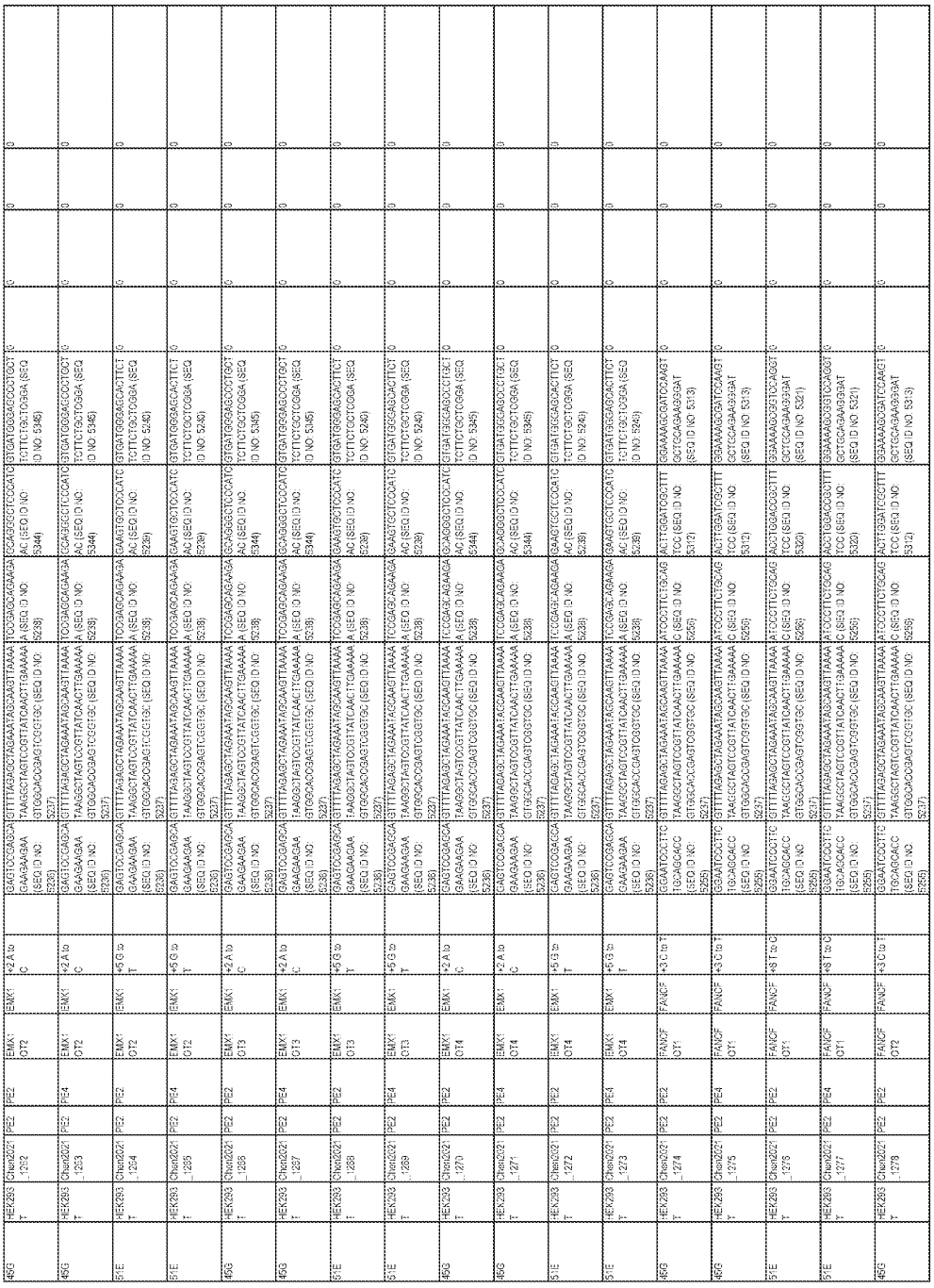
【表４３－８６】

45B,45C,51A,51C	HEK293T	Chen2021_1230	PE2	Control	DNMT1	DNMT1	+1 A to C	+49	GATTCCTGGTGCCAGAAACA (SEQ ID NO: 5261)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CCTGGTGCCAGAA (SEQ ID NO: 5262)	CCAGGGGTGAC (SEQ ID NO: 5406)	GTCACCCCTGGTTCTGGCACCAGG (SEQ ID NO: 5407)	0	0	GCCCTTCAGCTAAAATAAAGG (SEQ ID NO: 5270)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
45B,45C,51A,51C	HEK293T	Chen2021_1231	PE2	MLH1dn	DNMT1	DNMT1	+1 A to C	+49	GATTCCTGGTGCCAGAAACA (SEQ ID NO: 5261)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CCTGGTGCCAGAA (SEQ ID NO: 5262)	CCAGGGGTGAC (SEQ ID NO: 5406)	GTCACCCCTGGTTCTGGCACCAGG (SEQ ID NO: 5407)	0	0	GCCCTTCAGCTAAAATAAAGG (SEQ ID NO: 5270)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
45B,45C,51A,51C	HEK293T	Chen2021_1232	PE2	Control	DNMT1	DNMT1	non-editing	+49	GATTCCTGGTGCCAGAAACA (SEQ ID NO: 5261)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CCTGGTGCCAGAA (SEQ ID NO: 5262)	ACAGGGGTGAC (SEQ ID NO: 5597)	GTCACCCCTGTTTCTGGCACCAGG (SEQ ID NO: 5598)	0	0	GCCCTTCAGCTAAAATAAAGG (SEQ ID NO: 5270)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
45B,45C,51A,51C	HEK293T	Chen2021_1233	PE2	MLH1dn	DNMT1	DNMT1	non-editing	+49	GATTCCTGGTGCCAGAAACA (SEQ ID NO: 5261)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CCTGGTGCCAGAA (SEQ ID NO: 5262)	ACAGGGGTGAC (SEQ ID NO: 5597)	GTCACCCCTGTTTCTGGCACCAGG (SEQ ID NO: 5598)	0	0	GCCCTTCAGCTAAAATAAAGG (SEQ ID NO: 5270)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
51A	HEK293T	Chen2021_1234	PE2-dRT	Control	DNMT1	DNMT1	+1 A to C	+49	GATTCCTGGTGCCAGAAACA (SEQ ID NO: 5261)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CCTGGTGCCAGAA (SEQ ID NO: 5262)	CCAGGGGTGAC (SEQ ID NO: 5406)	GTCACCCCTGGTTCTGGCACCAGG (SEQ ID NO: 5407)	0	0	GCCCTTCAGCTAAAATAAAGG (SEQ ID NO: 5270)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
51A	HEK293T	Chen2021_1235	PE2–dRT	MLH1dn	DNMT1	DNMT1	+1 A to C	+49	GATTCCTGGTGCCAGAAACA (SEQ ID NO: 5261)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CCTGGTGCCAGAA (SEQ ID NO: 5262)	CCAGGGGTGAC (SEQ ID NO: 5406)	GTCACCCCTGGTTCTGGCACCAGG (SEQ ID NO: 5407)	0	0	GCCCTTCAGCTAAAATAAAGG (SEQ ID NO: 5270)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
51A	HEK293T	Chen2021_1236	Cas9 H840A	Control	DNMT1	DNMT1	+1 A to C	+49	GATTCCTGGTGCCAGAAACA (SEQ ID NO: 5261)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CCTGGTGCCAGAA (SEQ ID NO: 5262)	CCAGGGGTGAC (SEQ ID NO: 5406)	GTCACCCCTGGTTCTGGCACCAGG (SEQ ID NO: 5407)	0	0	GCCCTTCAGCTAAAATAAAGG (SEQ ID NO: 5270)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
51A	HEK293T	Chen2021_1237	Cas9 H840A	MLH1dn	DNMT1	DNMT1	+1 A to C	+49	GATTCCTGGTGCCAGAAACA (SEQ ID NO: 5261)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CCTGGTGCCAGAA (SEQ ID NO: 5262)	CCAGGGGTGAC (SEQ ID NO: 5406)	GTCACCCCTGGTTCTGGCACCAGG (SEQ ID NO: 5407)	0	0	GCCCTTCAGCTAAAATAAAGG (SEQ ID NO: 5270)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
45G	HEK293T	Chen2021_1238	PE2	PE2	HEK4	HEK4	+4 G to T		GGCACTGCGGCTGGAGGTGG (SEQ ID NO: 5295)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	GGCTGGAGG (SEQ ID NO: 5296)	TGGTGGTTAA (SEQ ID NO: 5599)	TTAACCACCACCTCCAGCC (SEQ ID NO: 5600)	0	0	0	0
45G	HEK293T	Chen2021_1239	PE2	PE4	HEK4	HEK4	+4 G to T		GGCACTGCGGCTGGAGGTGG (SEQ ID NO: 5295)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	GGCTGGAGG (SEQ ID NO: 5296)	TGGTGGTTAA (SEQ ID NO: 5599)	TTAACCACCACCTCCAGCC (SEQ ID NO: 5600)	0	0	0	0
51E	HEK293T	Chen2021_1240	PE2	PE2	HEK4	HEK4	+1 T to C		GGCACTGCGGCTGGAGGTGG (SEQ ID NO: 5295)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	GGCTGGAGG (SEQ ID NO: 5296)	CGGGGGTTAA (SEQ ID NO: 5601)	TTAACCCCCGCCTCCAGCC (SEQ ID NO: 5602)	0	0	0	0
51E	HEK293T	Chen2021_1241	PE2	PE4	HEK4	HEK4	+1 T to C		GGCACTGCGGCTGGAGGTGG (SEQ ID NO: 5295)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	GGCTGGAGG (SEQ ID NO: 5296)	CGGGGGTTAA (SEQ ID NO: 5601)	TTAACCCCCGCCTCCAGCC (SEQ ID NO: 5602)	0	0	0	0
45G	HEK293T	Chen2021_1242	PE2	PE2	HEK3 OT1	HEK3	+1 T to A		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	AGATGGCAGA (SEQ ID NO: 5247)	TCTGCCATCTCGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5248)	0	0	0	0
45G	HEK293T	Chen2021_1243	PE2	PE4	HEK3 OT1	HEK3	+1 T to A		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	AGATGGCAGA (SEQ ID NO: 5247)	TCTGCCATCTCGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5248)	0	0	0	0
51E	HEK293T	Chen2021_1244	PE2	PE2	HEK3 OT1	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0

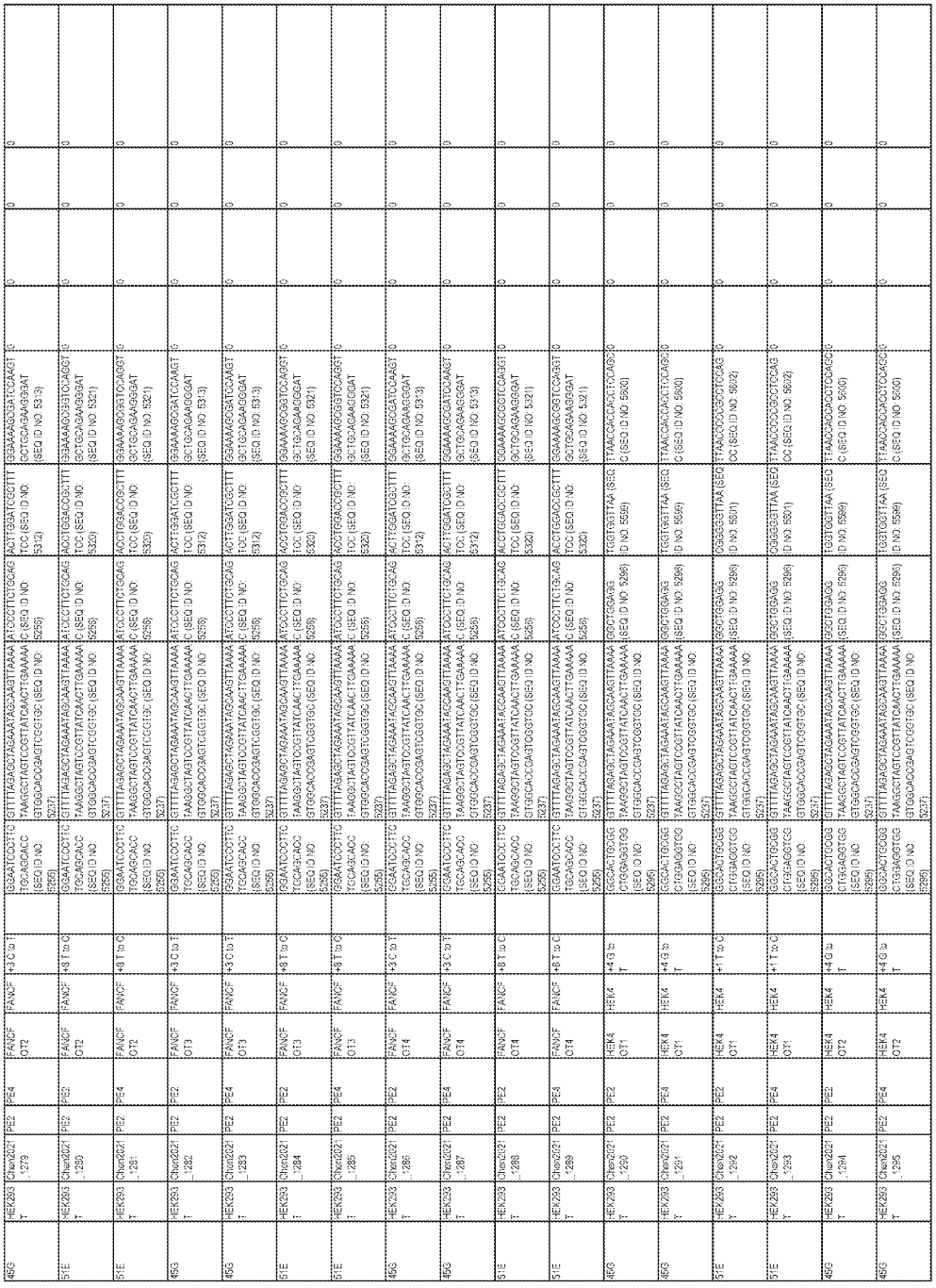
【表４３－８７】

51E	HEK293T	Chen2021_1245	PE2	PE4	HEK3 OT1	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
45G	HEK293T	Chen2021_1246	PE2	PE2	HEK3 OT2	HEK3	+1 T to A		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	AGATGGCAGA (SEQ ID NO: 5247)	TCTGCCATCTCGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5248)	0	0	0	0
45G	HEK293T	Chen2021_1247	PE2	PE4	HEK3 OT2	HEK3	+1 T to A		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	AGATGGCAGA (SEQ ID NO: 5247)	TCTGCCATCTCGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5248)	0	0	0	0
51E	HEK293T	Chen2021_1248	PE2	PE2	HEK3 OT2	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
51E	HEK293T	Chen2021_1249	PE2	PE4	HEK3 OT2	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
45G	HEK293T	Chen2021_1250	PE2	PE2	HEK3 OT3	HEK3	+1 T to A		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	AGATGGCAGA (SEQ ID NO: 5247)	TCTGCCATCTCGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5248)	0	0	0	0
45G	HEK293T	Chen2021_1251	PE2	PE4	HEK3 OT3	HEK3	+1 T to A		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	AGATGGCAGA (SEQ ID NO: 5247)	TCTGCCATCTCGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5248)	0	0	0	0
51E	HEK293T	Chen2021_1252	PE2	PE2	HEK3 OT3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
51E	HEK293T	Chen2021_1253	PE2	PE4	HEK3 OT3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
45G	HEK293T	Chen2021_1254	PE2	PE2	HEK3 OT4	HEK3	+1 T to A		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	AGATGGCAGA (SEQ ID NO: 5247)	TCTGCCATCTCGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5248)	0	0	0	0
45G	HEK293T	Chen2021_1255	PE2	PE4	HEK3 OT4	HEK3	+1 T to A		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	AGATGGCAGA (SEQ ID NO: 5247)	TCTGCCATCTCGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5248)	0	0	0	0
51E	HEK293T	Chen2021_1256	PE2	PE2	HEK3 OT4	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
51E	HEK293T	Chen2021_1257	PE2	PE4	HEK3 OT4	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
45G	HEK293T	Chen2021_1258	PE2	PE2	EMX1 OT1	EMX1	+2 A to C		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GCAGGGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5344)	GTGATGGGAGCCCTGCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5345)	0	0	0	0
45G	HEK293T	Chen2021_1259	PE2	PE4	EMX1 OT1	EMX1	+2 A to C		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GCAGGGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5344)	GTGATGGGAGCCCTGCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5345)	0	0	0	0
51E	HEK293T	Chen2021_1260	PE2	PE2	EMX1 OT1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0
51E	HEK293T	Chen2021_1261	PE2	PE4	EMX1 OT1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0

【表４３－８８】



【表４３－８９】



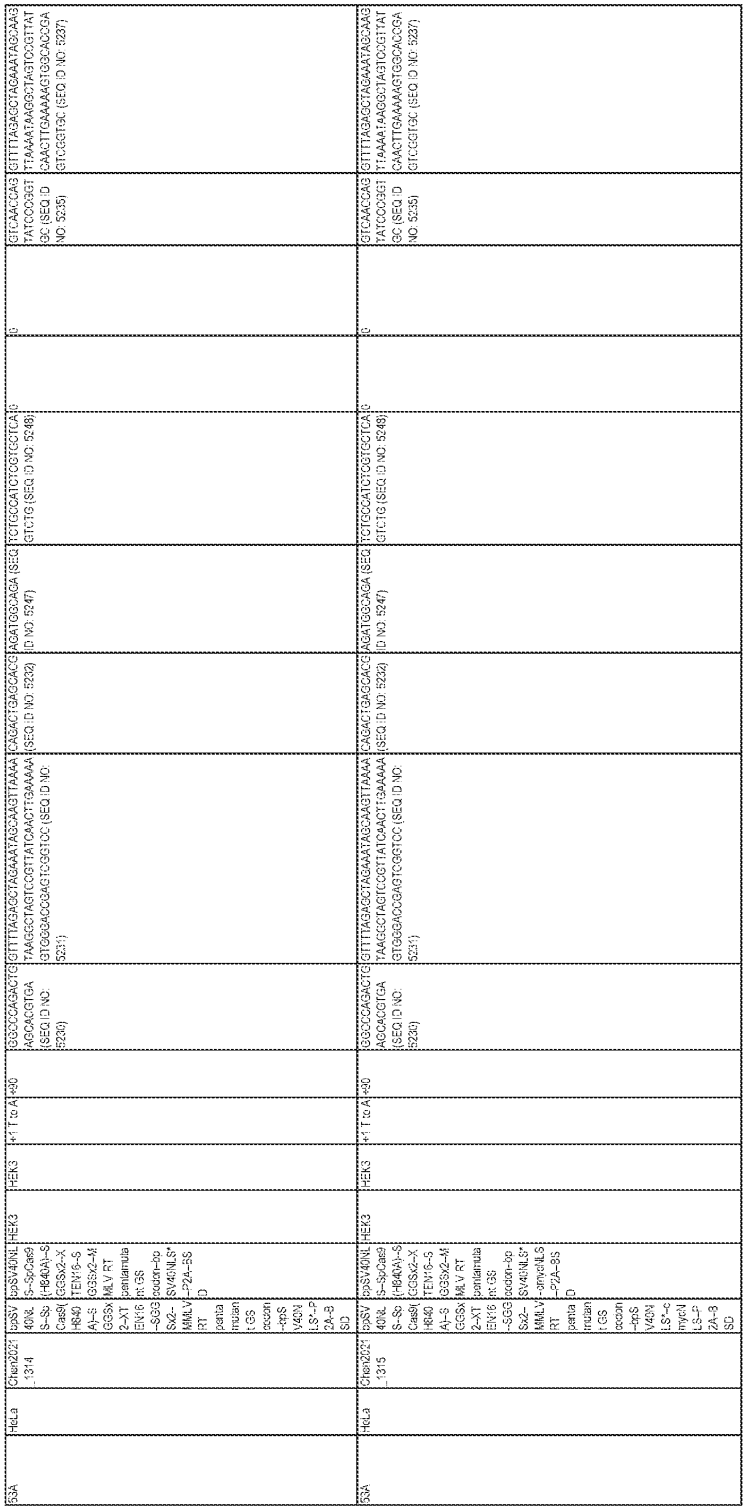
【表４３－９０】

51E	HEK293T	Chen2021_1296	PE2	PE2	HEK4 OT2	HEK4	+1 T to C		GGCACTGCGGCTGGAGGTGG (SEQ ID NO: 5295)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	GGCTGGAGG (SEQ ID NO: 5296)	CGGGGGTTAA (SEQ ID NO: 5601)	TTAACCCCCGCCTCCAGCC (SEQ ID NO: 5602)	0	0	0	0
51E	HEK293T	Chen2021_1297	PE2	PE4	HEK4 OT2	HEK4	+1 T to C		GGCACTGCGGCTGGAGGTGG (SEQ ID NO: 5295)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	GGCTGGAGG (SEQ ID NO: 5296)	CGGGGGTTAA (SEQ ID NO: 5601)	TTAACCCCCGCCTCCAGCC (SEQ ID NO: 5602)	0	0	0	0
45G	HEK293T	Chen2021_1298	PE2	PE2	HEK4 OT3	HEK4	+4 G to T		GGCACTGCGGCTGGAGGTGG (SEQ ID NO: 5295)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	GGCTGGAGG (SEQ ID NO: 5296)	TGGTGGTTAA (SEQ ID NO: 5599)	TTAACCACCACCTCCAGCC (SEQ ID NO: 5600)	0	0	0	0
45G	HEK293T	Chen2021_1299	PE2	PE4	HEK4 OT3	HEK4	+4 G to T		GGCACTGCGGCTGGAGGTGG (SEQ ID NO: 5295)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	GGCTGGAGG (SEQ ID NO: 5296)	TGGTGGTTAA (SEQ ID NO: 5599)	TTAACCACCACCTCCAGCC (SEQ ID NO: 5600)	0	0	0	0
51E	HEK293T	Chen2021_1300	PE2	PE2	HEK4 OT3	HEK4	+1 T to C		GGCACTGCGGCTGGAGGTGG (SEQ ID NO: 5295)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	GGCTGGAGG (SEQ ID NO: 5296)	CGGGGGTTAA (SEQ ID NO: 5601)	TTAACCCCCGCCTCCAGCC (SEQ ID NO: 5602)	0	0	0	0
51E	HEK293T	Chen2021_1301	PE2	PE4	HEK4 OT3	HEK4	+1 T to C		GGCACTGCGGCTGGAGGTGG (SEQ ID NO: 5295)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	GGCTGGAGG (SEQ ID NO: 5296)	CGGGGGTTAA (SEQ ID NO: 5601)	TTAACCCCCGCCTCCAGCC (SEQ ID NO: 5602)	0	0	0	0
45G	HEK293T	Chen2021_1302	PE2	PE2	HEK4 OT4	HEK4	+4 G to T		GGCACTGCGGCTGGAGGTGG (SEQ ID NO: 5295)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	GGCTGGAGG (SEQ ID NO: 5296)	TGGTGGTTAA (SEQ ID NO: 5599)	TTAACCACCACCTCCAGCC (SEQ ID NO: 5600)	0	0	0	0
45G	HEK293T	Chen2021_1303	PE2	PE4	HEK4 OT4	HEK4	+4 G to T		GGCACTGCGGCTGGAGGTGG (SEQ ID NO: 5295)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	GGCTGGAGG (SEQ ID NO: 5296)	TGGTGGTTAA (SEQ ID NO: 5599)	TTAACCACCACCTCCAGCC (SEQ ID NO: 5600)	0	0	0	0
51E	HEK293T	Chen2021_1304	PE2	PE2	HEK4 OT4	HEK4	+1 T to C		GGCACTGCGGCTGGAGGTGG (SEQ ID NO: 5295)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	GGCTGGAGG (SEQ ID NO: 5296)	CGGGGGTTAA (SEQ ID NO: 5601)	TTAACCCCCGCCTCCAGCC (SEQ ID NO: 5602)	0	0	0	0
51E	HEK293T	Chen2021_1305	PE2	PE4	HEK4 OT4	HEK4	+1 T to C		GGCACTGCGGCTGGAGGTGG (SEQ ID NO: 5295)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	GGCTGGAGG (SEQ ID NO: 5296)	CGGGGGTTAA (SEQ ID NO: 5601)	TTAACCCCCGCCTCCAGCC (SEQ ID NO: 5602)	0	0	0	0
45H,51F	HAP1 wild-type	Chen2021_1306	none	HAP1 wt	Bat-25,Bat26,MONO-27,NR-21,NR-24,HSPH1T17,EWSR1,MSI-01,MSI-03,MSI-04,MSI-								0	0	0	0	0
45H,51F	HAP1 ΔMSH2	Chen2021_1307	none	HAP1 ΔMSH2	Bat-25,Bat26,MONO-27,NR-21,NR-24,HSPH1T17,EWSR1,MSI-01,MSI-03,MSI-04,MSI-								0	0	0	0	0

【表４３－９１】

45H,51F	HCT116	Chen2021_1308	none	HCT116 (MLH1-/-)	Bat-25,Bat-26,MONO-27,NR-21,NR-24,HSPH1-T17,EWSR1,MSI-01,MSI-03,MSI-04,MSI-								0	0	0	0	0
45H,51F	HeLa	Chen2021_1309	SaPE2--P2A--BSD	HeLa PE2	Bat-25,Bat-26,MONO-27,NR-21,NR-24,HSPH1-T17,EWSR1,MSI-01,MSI-03,MSI-04,MSI-	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
45H,51F	HeLa	Chen2021_1310	SaPE2--P2A--BSD	HeLa PE4	Bat-25,Bat-26,MONO-27,NR-21,NR-24,HSPH1-T17,EWSR1,MSI-01,MSI-03,MSI-04,MSI-	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
51G	HeLa	Chen2021_1311	PE2--P2A--BSD	PE2	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
51G	HeLa	Chen2021_1312	PE2--P2A--BSD	PE4	HEK3	HEK3	+5 G to T		GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	TGATTGCAGA (SEQ ID NO: 5233)	TCTGCAATCACGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5234)	0	0	0	0
53A	HeLa	Chen2021_1313	PE2--P2A--BSD [bpSV40NLS--SpCas9(H840A)--SGGSx2-XTEN16--SGGSx2--MMLV RT pentamutant--bpSV40NLS*--P2A--BSD]	PE2--P2A--BSD [bpSV40NLS--SpCas9(H840A)--SGGSx2--XTEN16--SGGSx2--MMLV RT pentamutant--bpSV40NLS*--P2A--BSD]	HEK3	HEK3	+1 T to A	+90	GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	AGATGGCAGA (SEQ ID NO: 5247)	TCTGCCATCTCGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5248)	0	0	GTCAACCAGTATCCCGGTGC (SEQ ID NO: 5235)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)

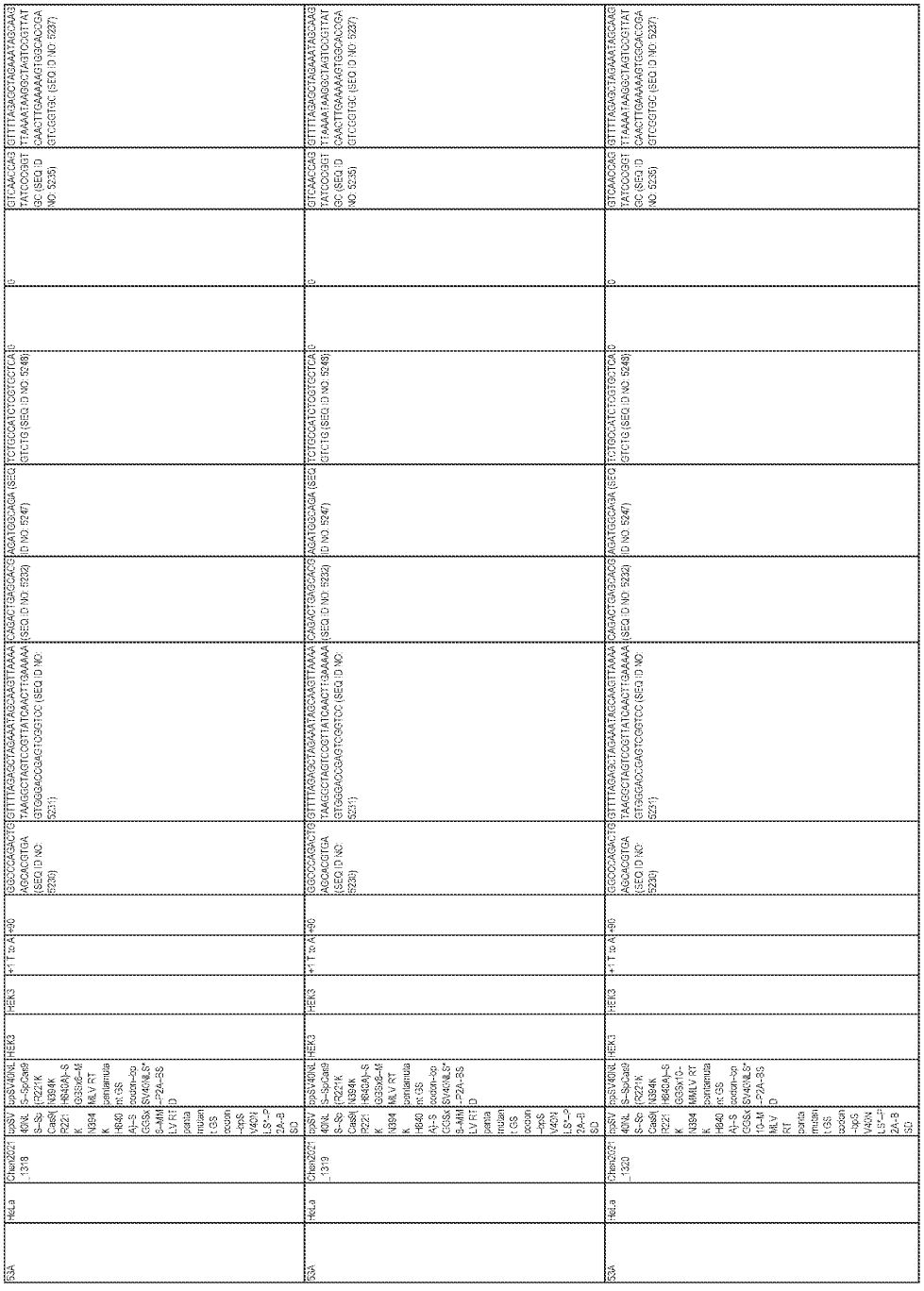
【表４３－９２】



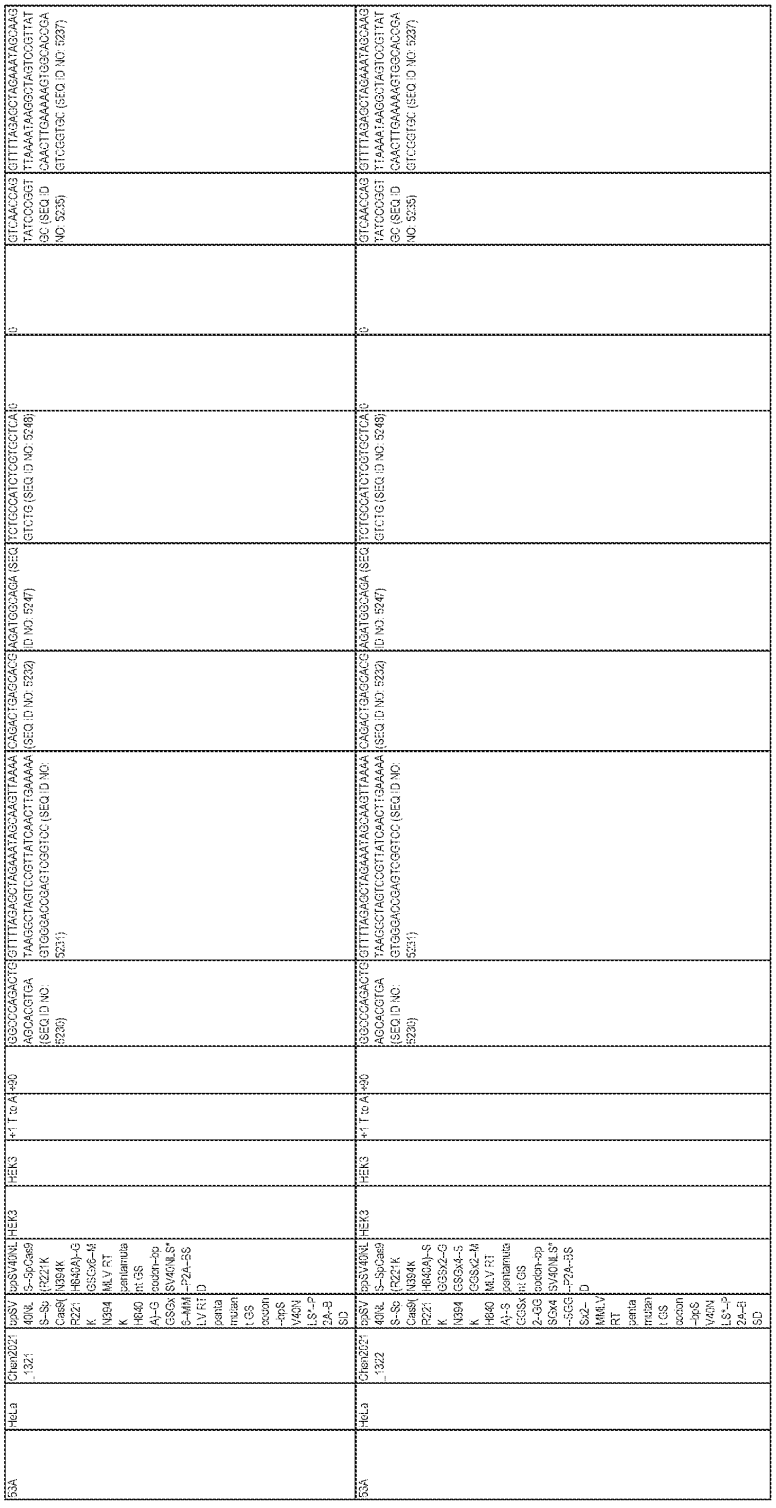
【表４３－９３】

53A	HeLa	Chen2021_1316	bpSV40NLS–SpCas9(H840A)–SGGSx2–XTEN16–SGGSx2–MMLV RT pentamutant GS codon–bpSV40NLS*–bpSV40NLS–P2A–BSD	bpSV40NLS–SpCas9(H840A)–SGGSx2–XTEN16–SGGSx2–MMLV RT pentamutant GS codon–bpSV40NLS*–bpSV40NLS–P2A–BSD	HEK3	HEK3	+1 T to A	+90	GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	AGATGGCAGA (SEQ ID NO: 5247)	TCTGCCATCTCGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5248)	0	0	GTCAACCAGTATCCCGGTGC (SEQ ID NO: 5235)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
53A	HeLa	Chen2021_1317	bpSV40NLS–SpCas9(R221K N394K H840A)–SGGSx2–XTEN16–SGGSx2–MMLV RT pentamutant GS codon–bpSV40NLS*–P2A–BSD	bpSV40NLS–SpCas9(R221K N394K H840A)–SGGSx2–XTEN16–SGGSx2–MMLV RT pentamutant GS codon–bpSV40NLS*–P2A–BSD	HEK3	HEK3	+1 T to A	+90	GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGGACCGAGTCGGTCC (SEQ ID NO: 5231)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	AGATGGCAGA (SEQ ID NO: 5247)	TCTGCCATCTCGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5248)	0	0	GTCAACCAGTATCCCGGTGC (SEQ ID NO: 5235)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)

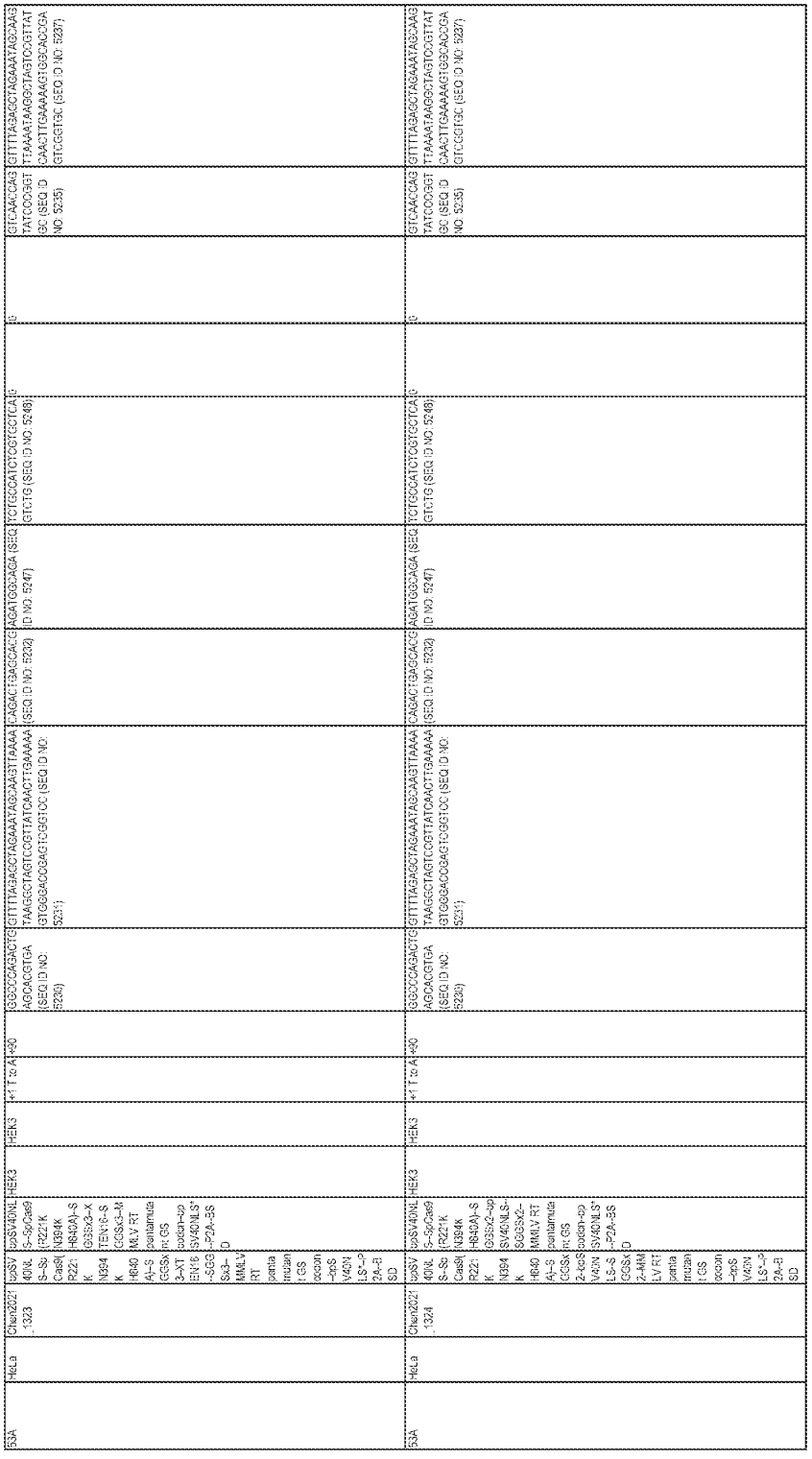
【表４３－９４】



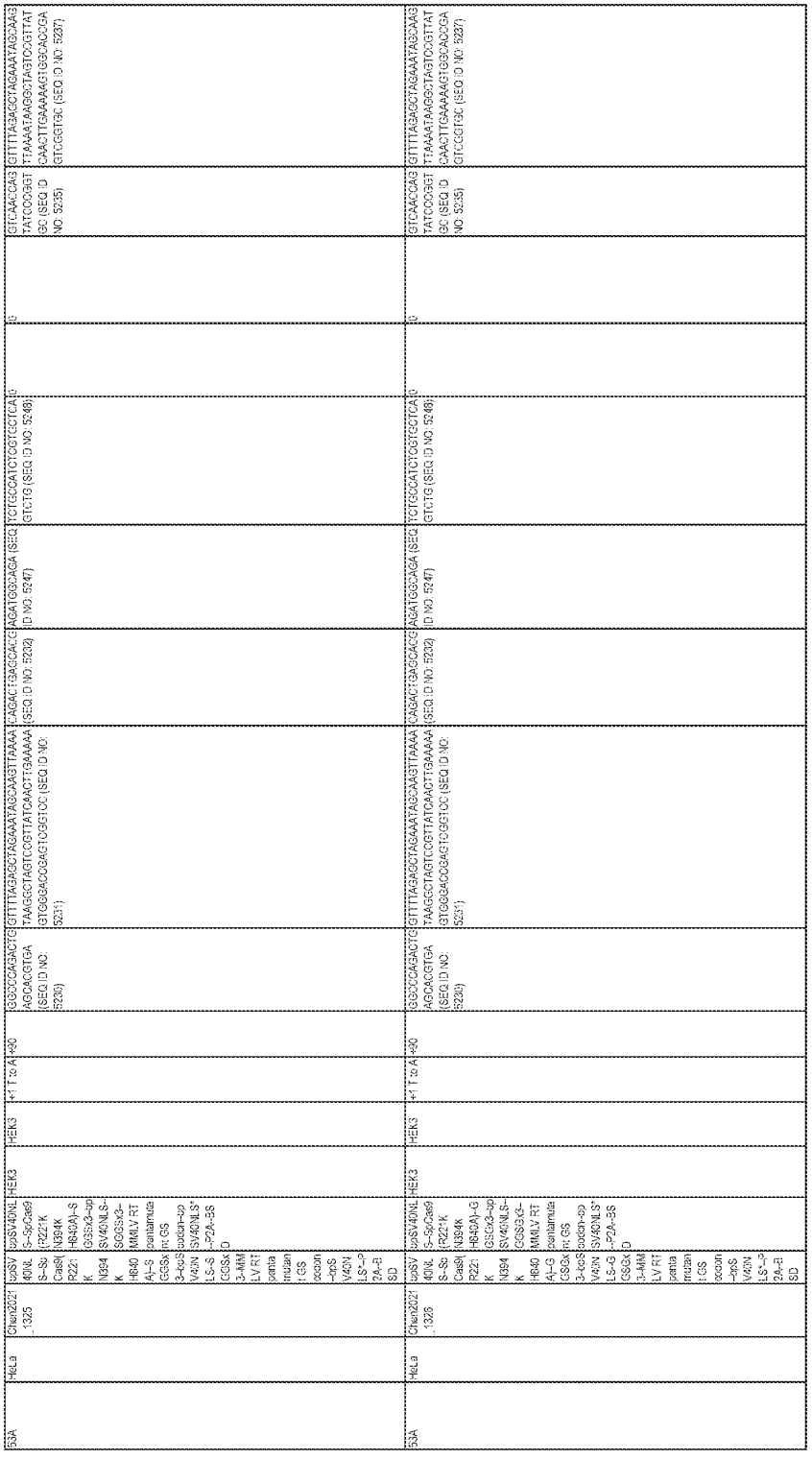
【表４３－９５】



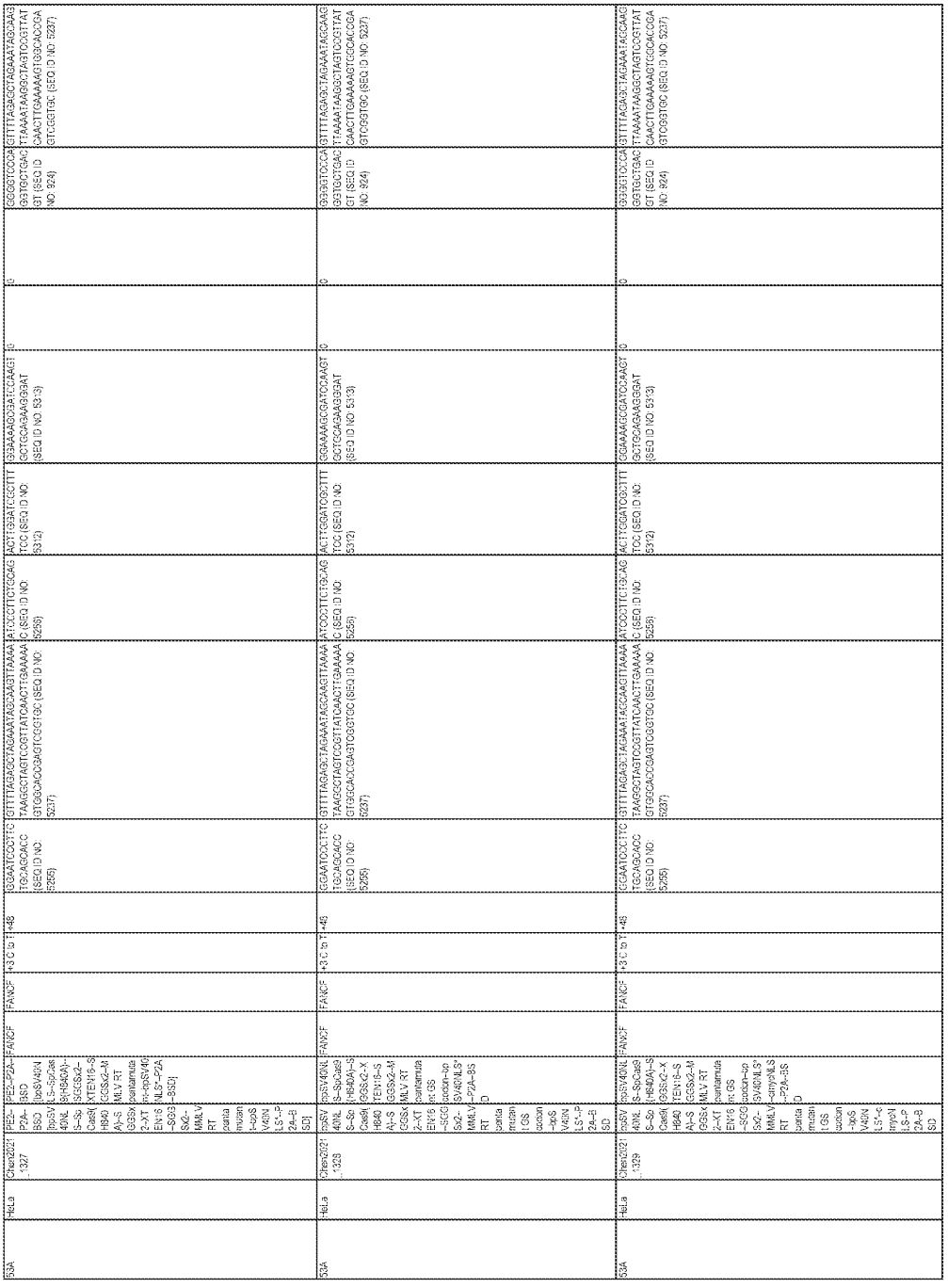
【表４３－９６】



【表４３－９７】



【表４３－９８】



10

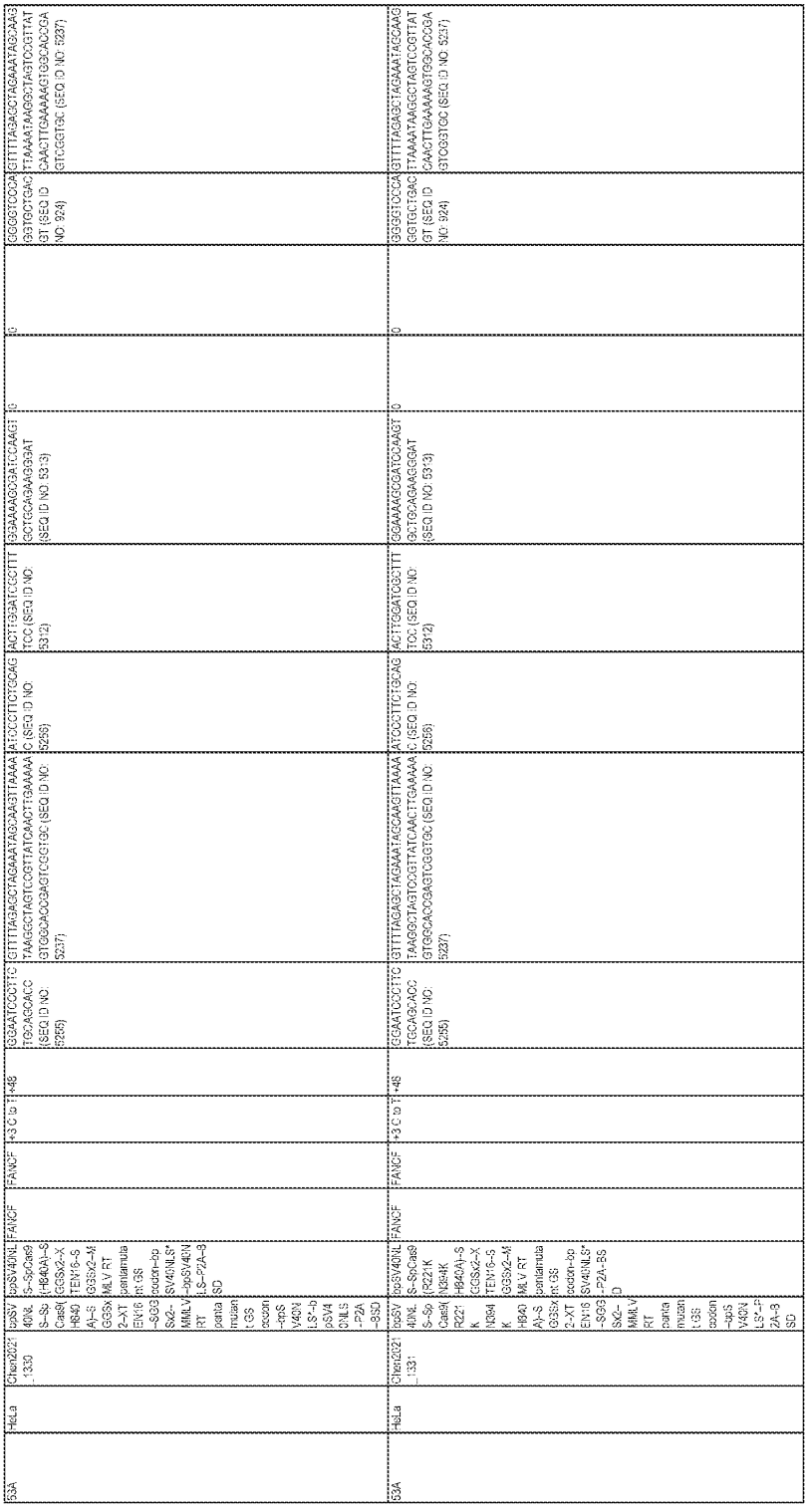
20

30

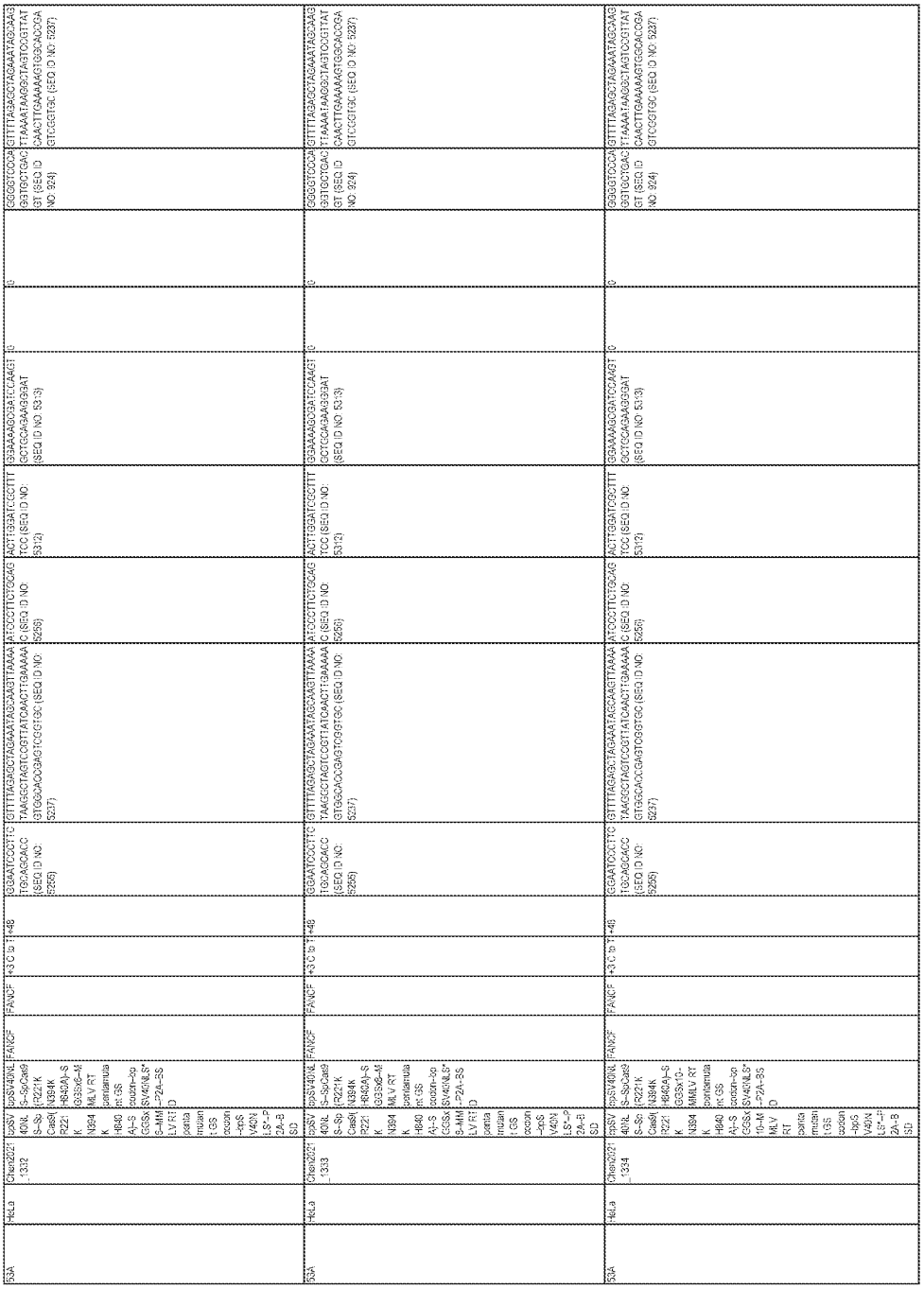
40

50

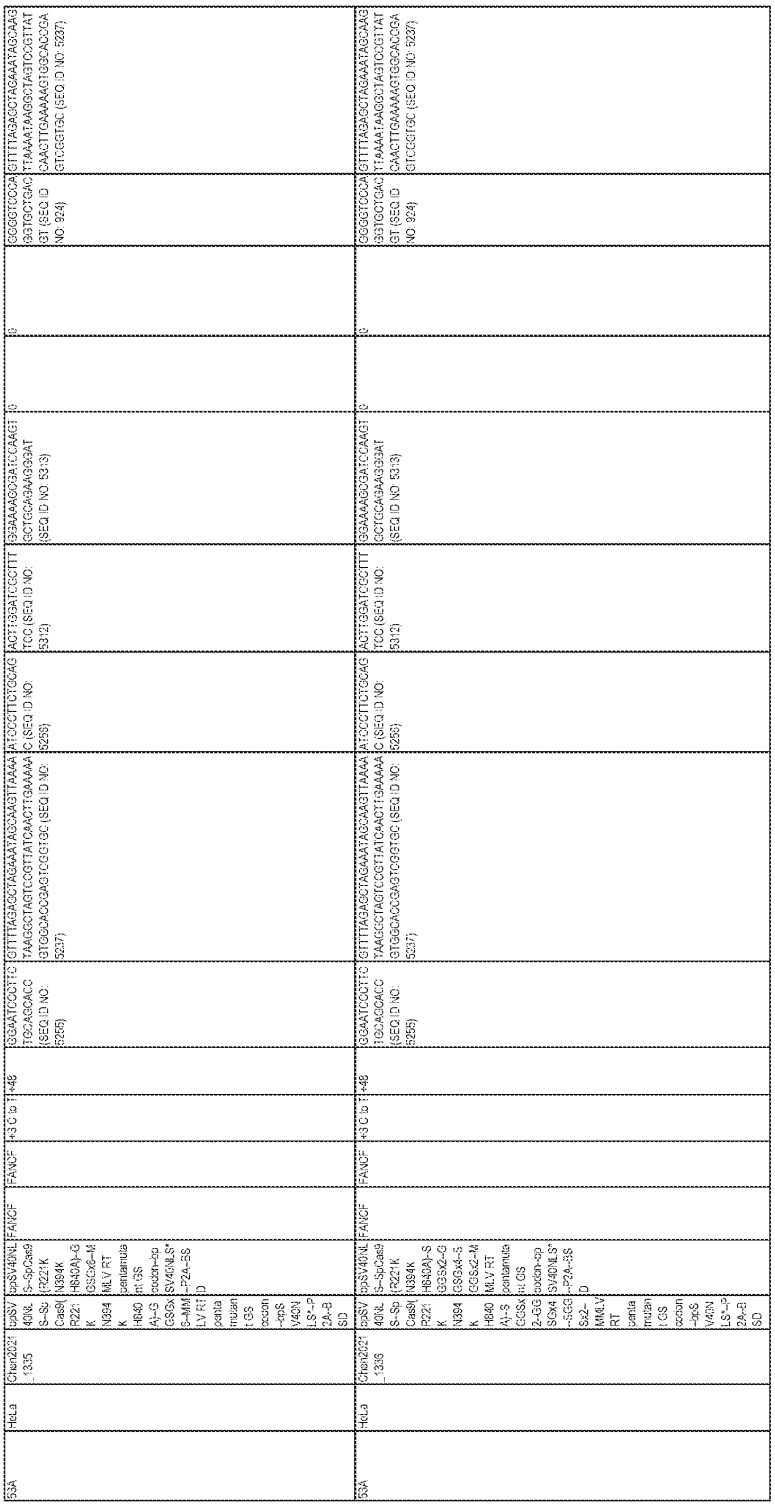
【表４３－９９】



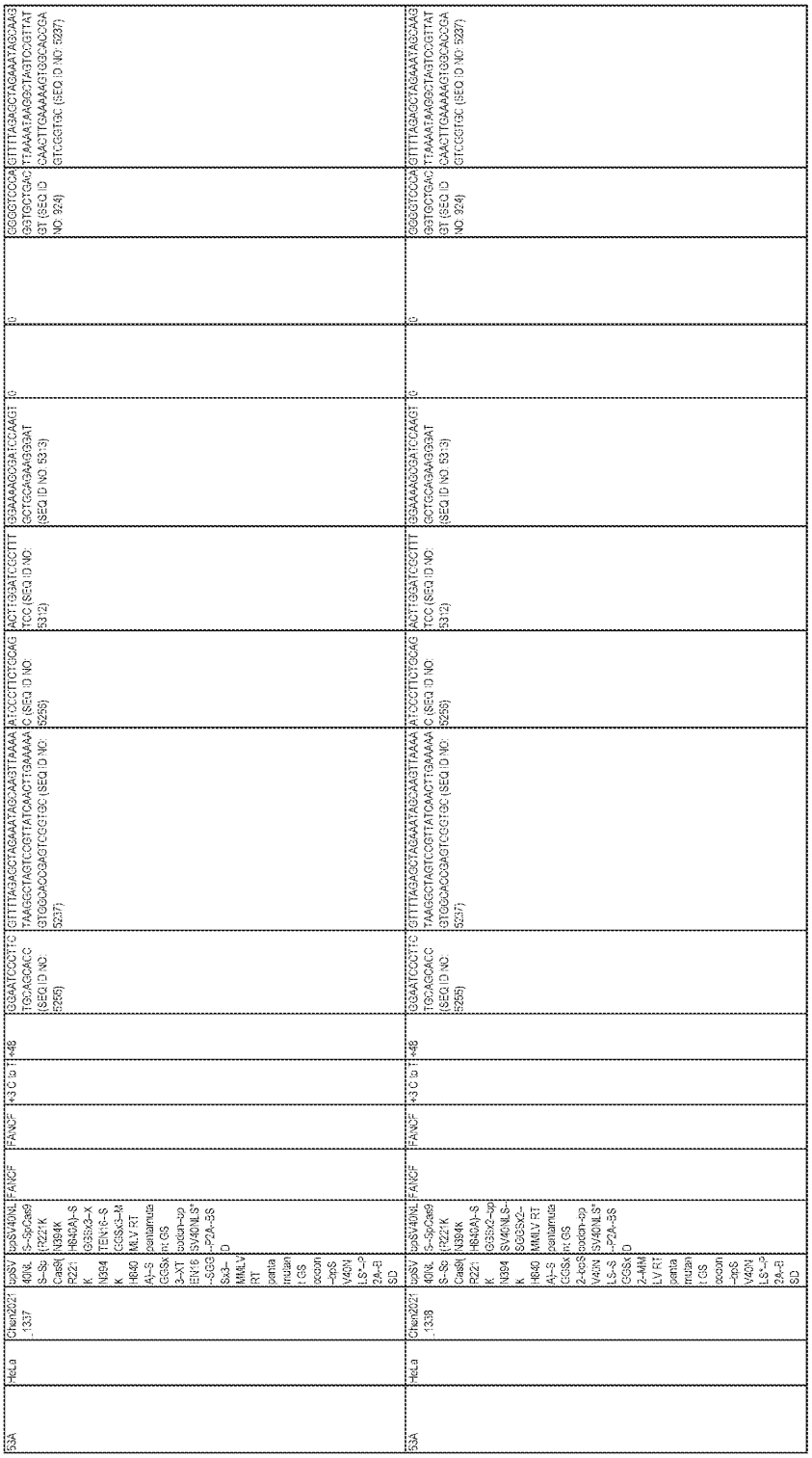
【表４３－１００】



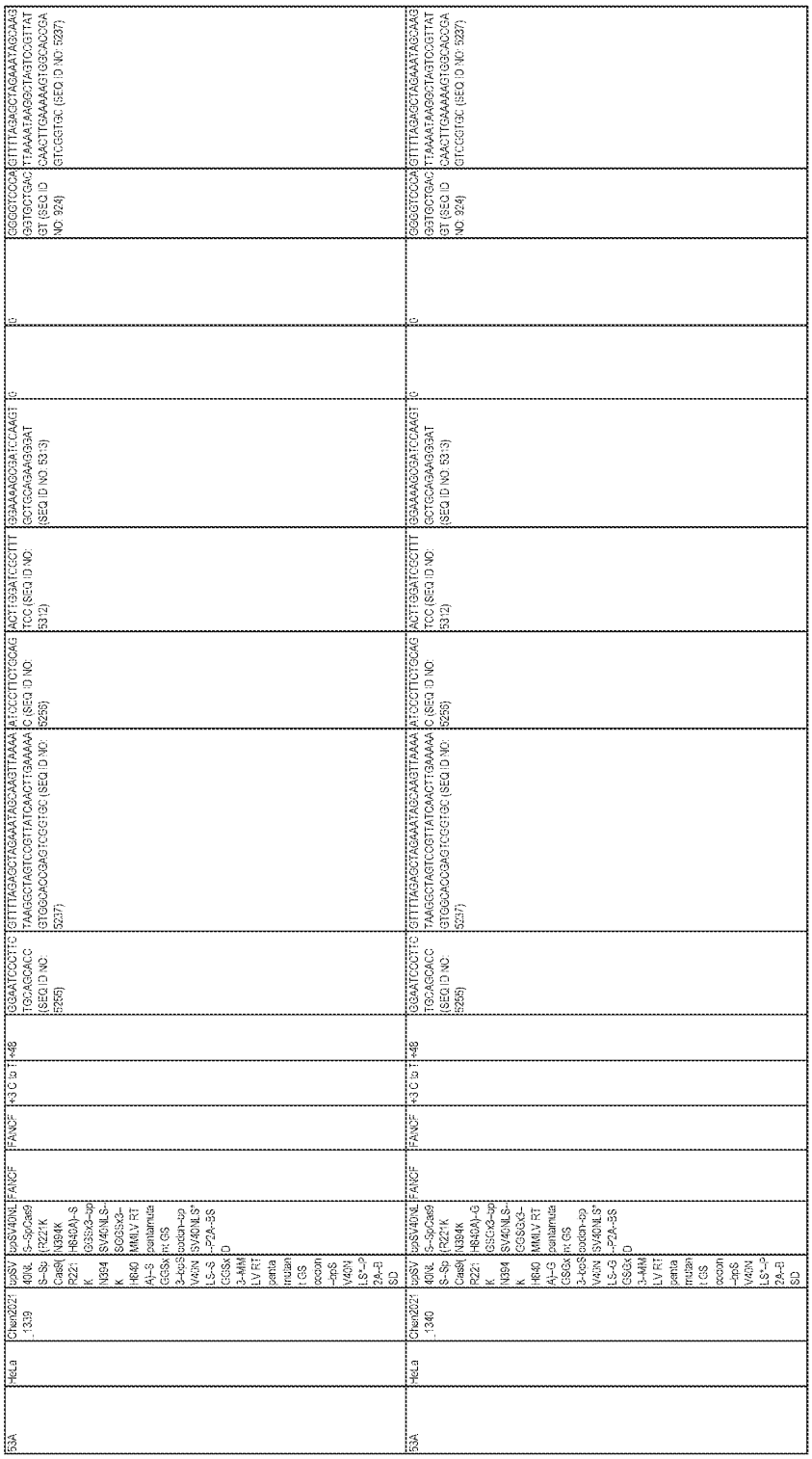
【表４３－１０１】



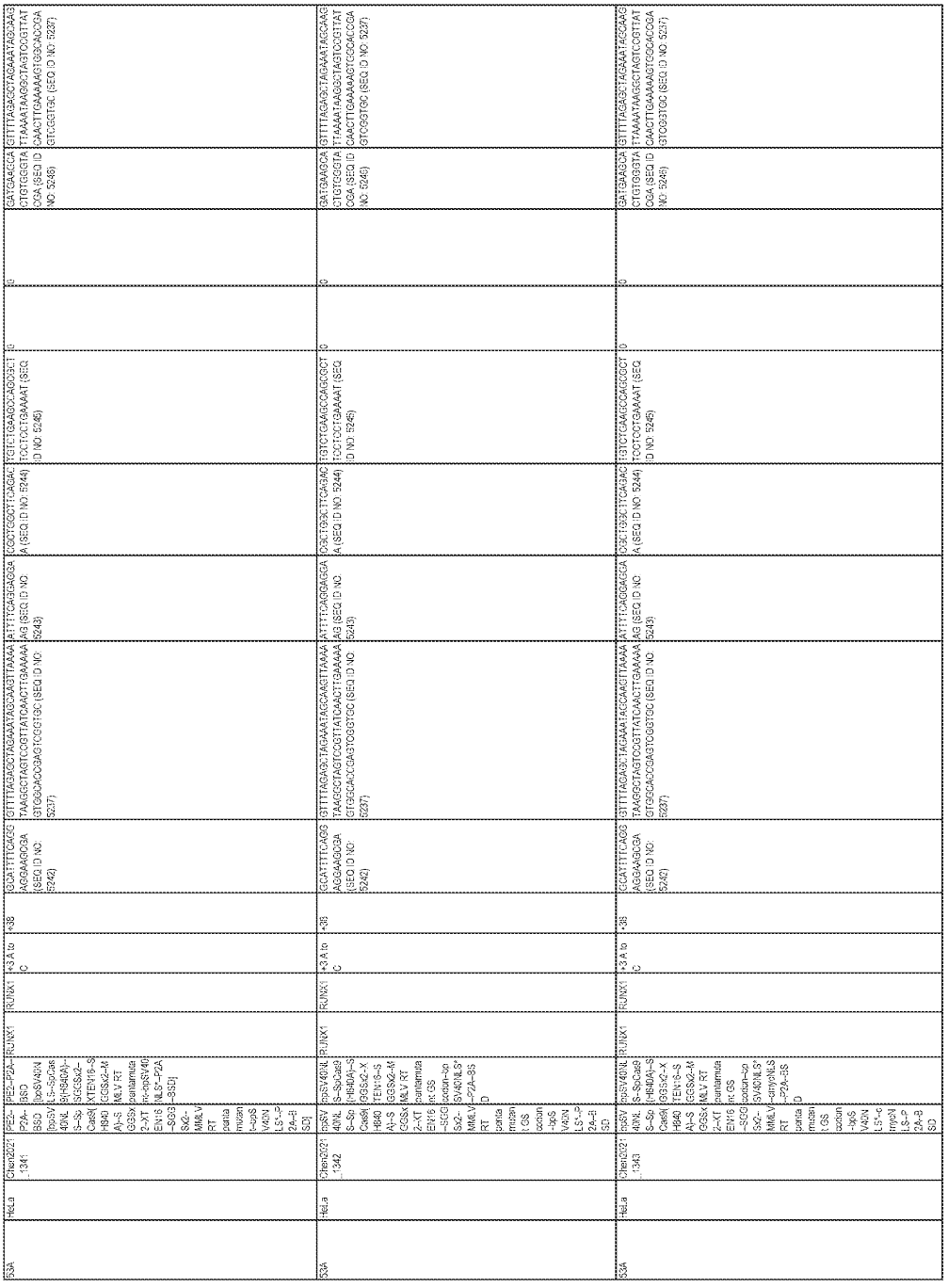
【表４３－１０２】



【表４３－１０３】



【表４３－１０４】



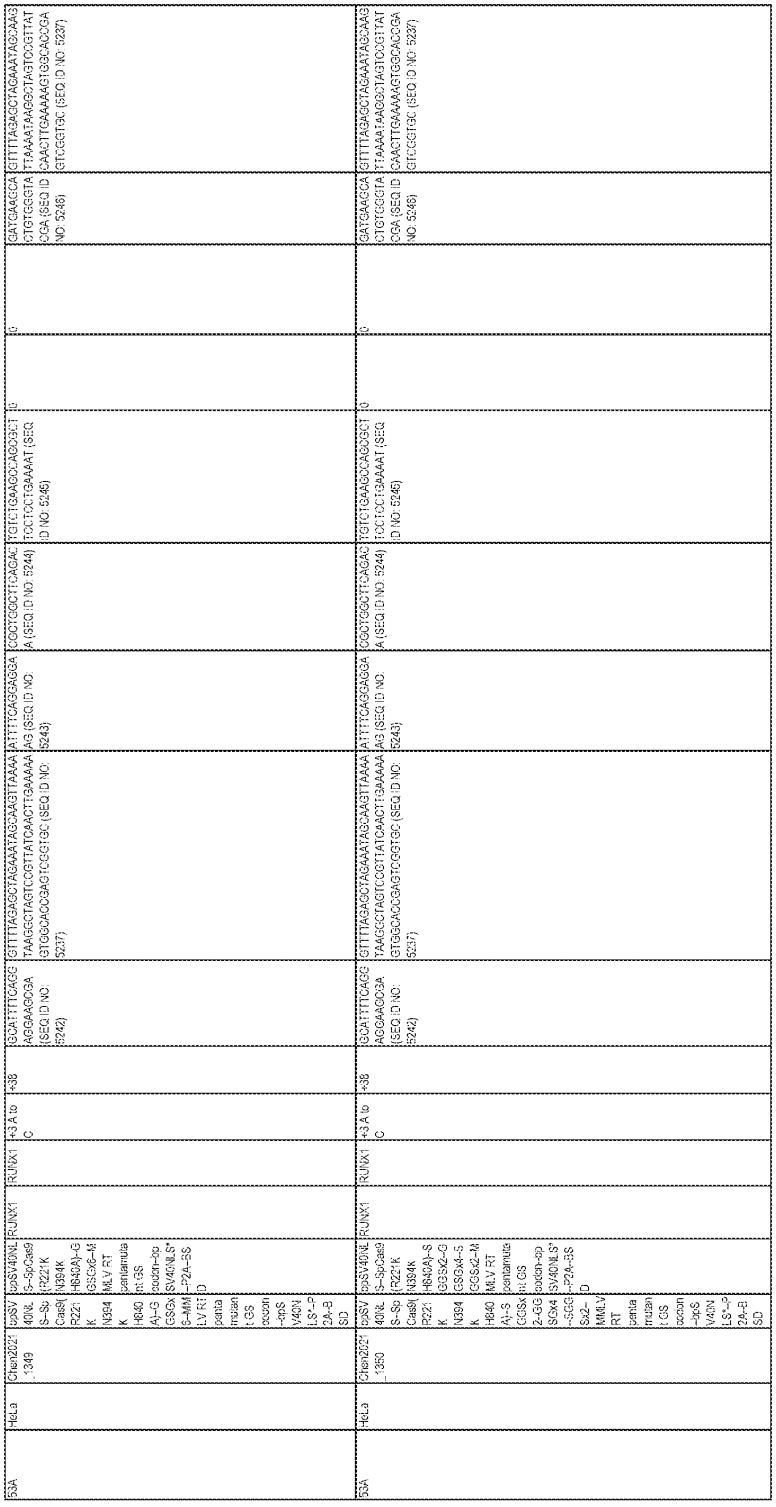
【表４３－１０５】

53A	HeLa	Chen2021_1344	bpSV40NLS–SpCas9(H840A)–SGGSx2–XTEN16–SGGSx2–MMLV RT pentamutant GS codon–bpSV40NLS*–bpSV40NLS–P2A–BSD	bpSV40NLS–SpCas9(H840A)–SGGSx2–XTEN16–SGGSx2–MMLV RT pentamutant GS codon–bpSV40NLS*–bpSV40NLS–P2A–BSD	RUNX1	RUNX1	+3 A to C	+38	GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	GATGAAGCACTGTGGGTACGA (SEQ ID NO: 5246)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
53A	HeLa	Chen2021_1345	bpSV40NLS–SpCas9(R221K N394K H840A)–SGGSx2–XTEN16–SGGSx2–MMLV RT pentamutant GS codon–bpSV40NLS*–P2A–BSD	bpSV40NLS–SpCas9(R221K N394K H840A)–SGGSx2–XTEN16–SGGSx2–MMLV RT pentamutant GS codon–bpSV40NLS*–P2A–BSD	RUNX1	RUNX1	+3 A to C	+38	GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	GATGAAGCACTGTGGGTACGA (SEQ ID NO: 5246)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)

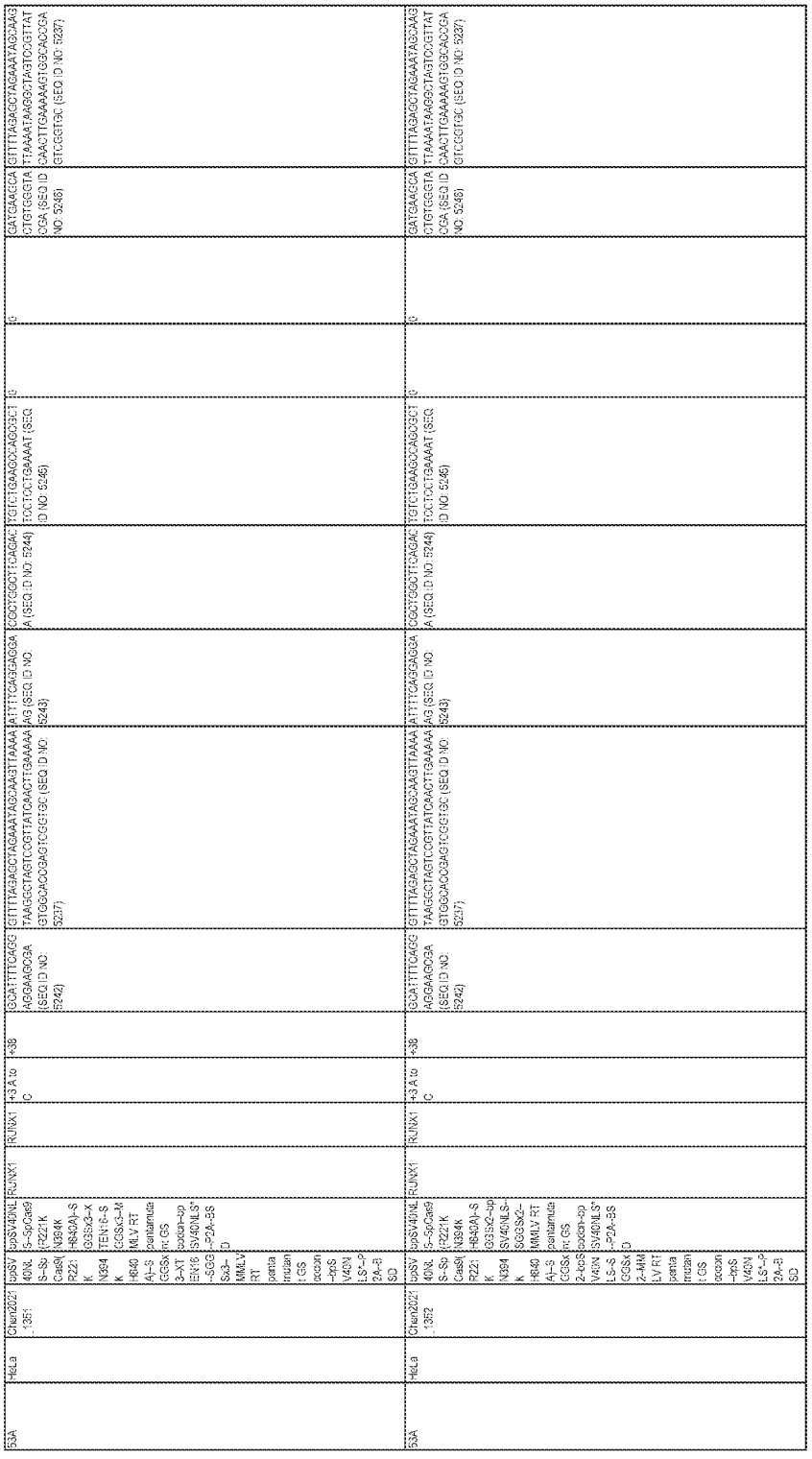
【表４３－１０６】



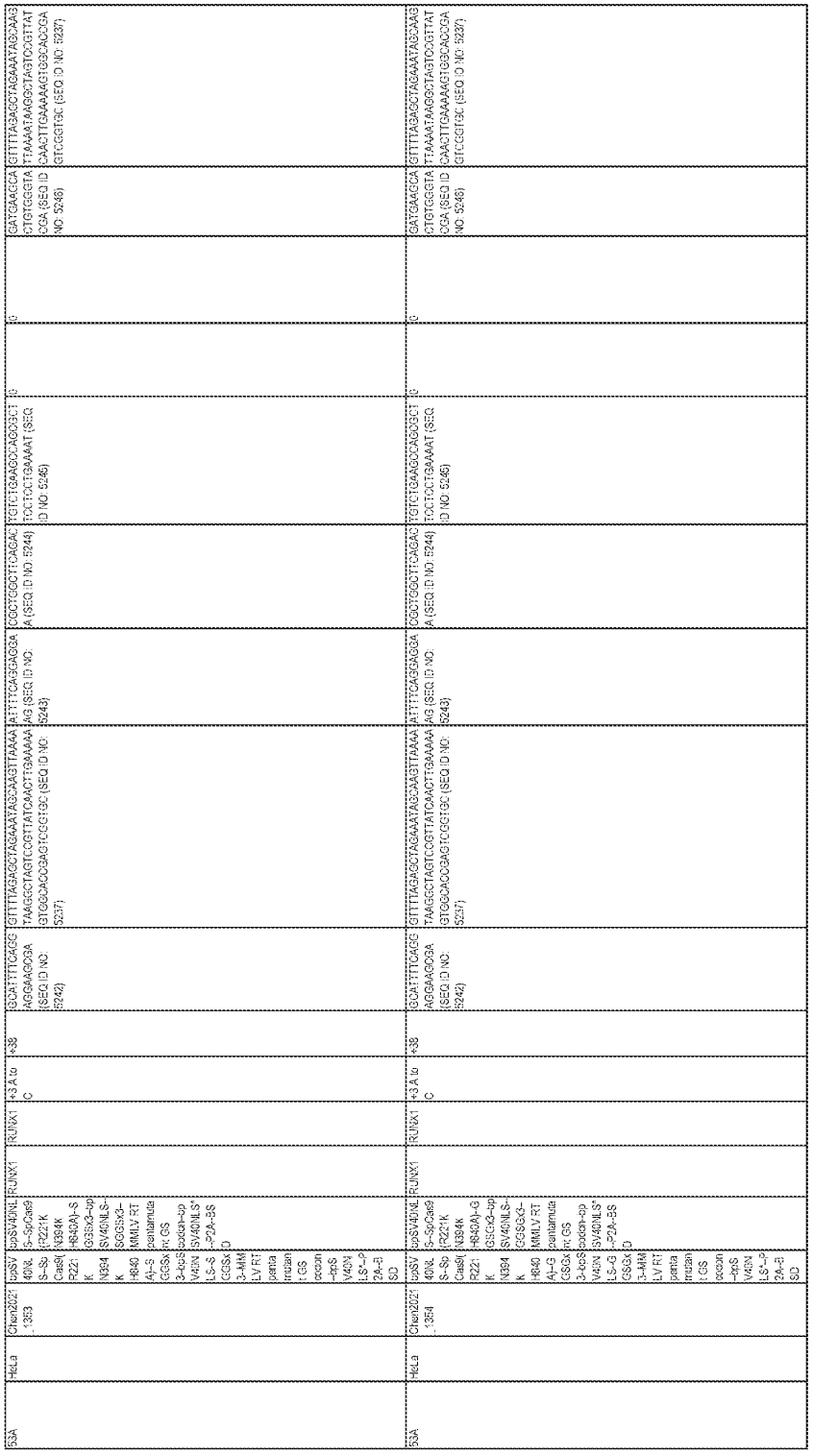
【表４３－１０７】



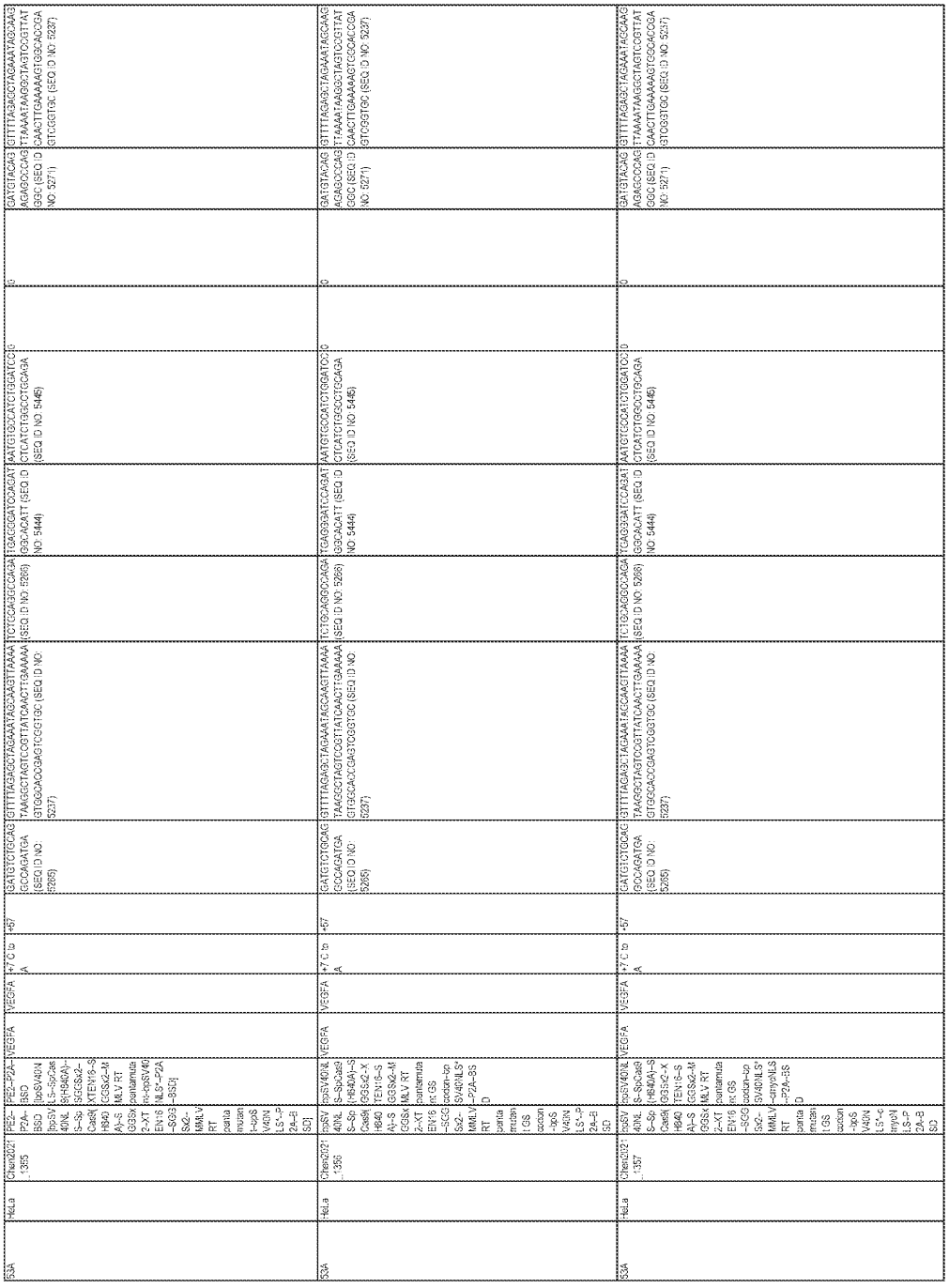
【表４３－１０８】



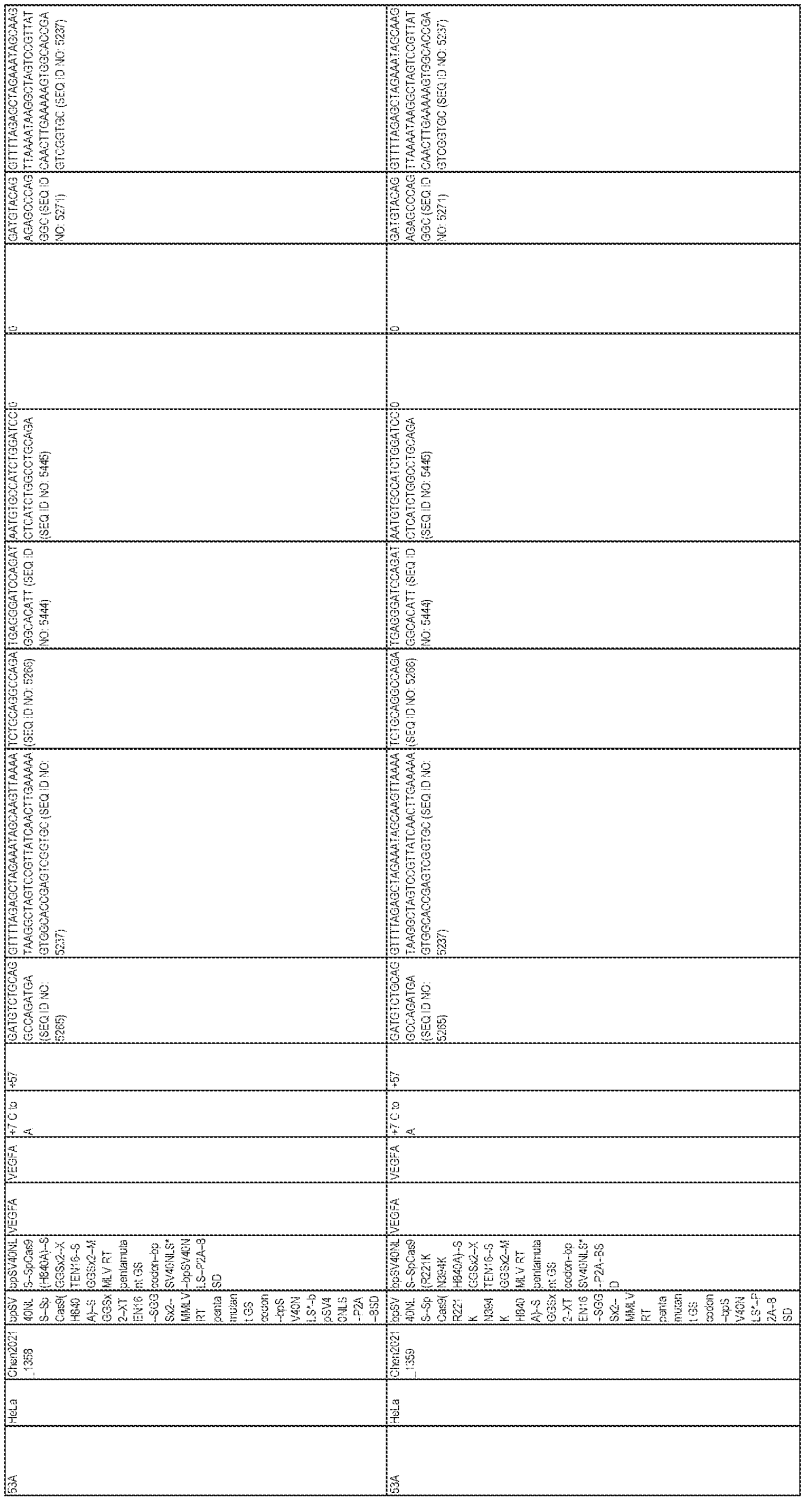
【表４３－１０９】



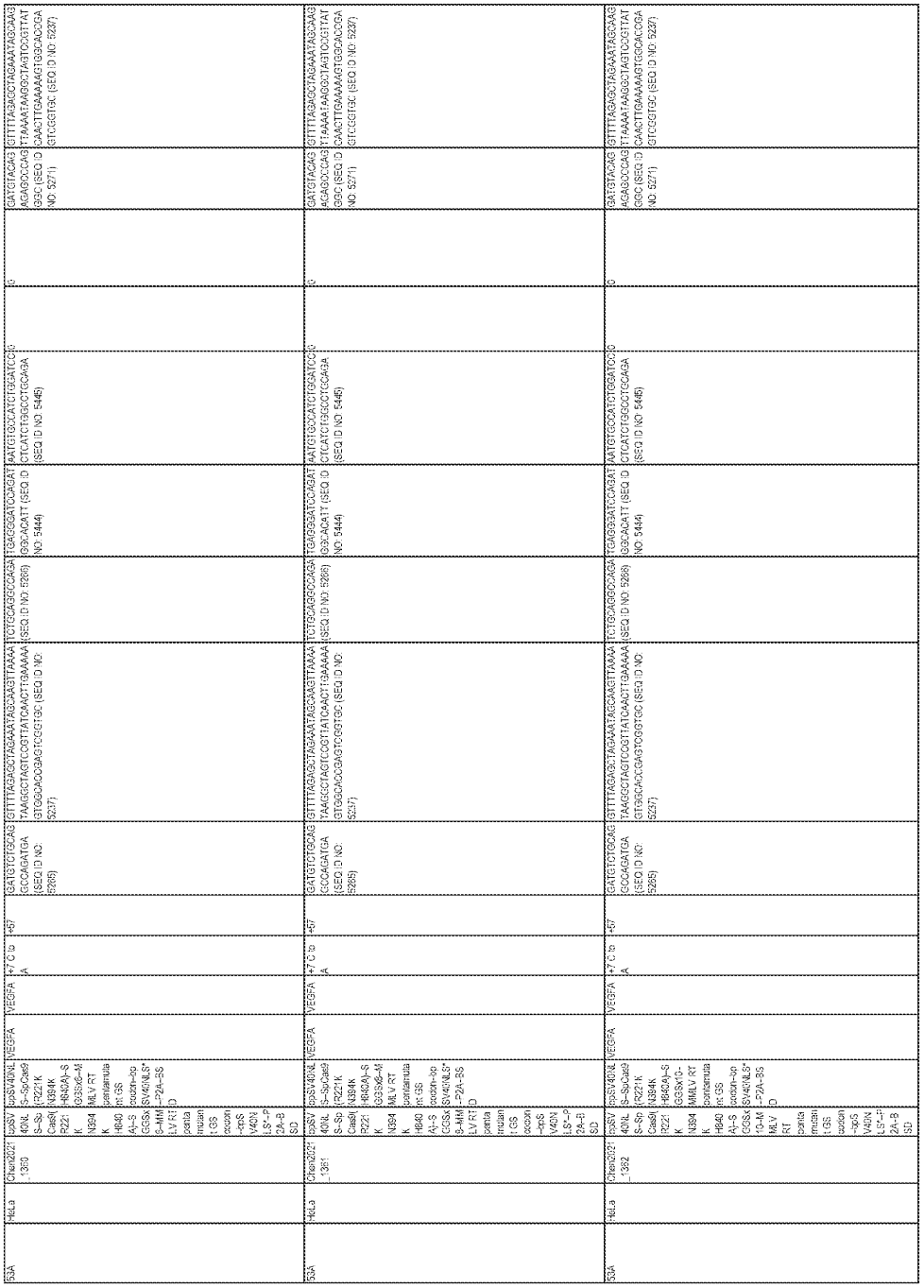
【表４３－１１０】



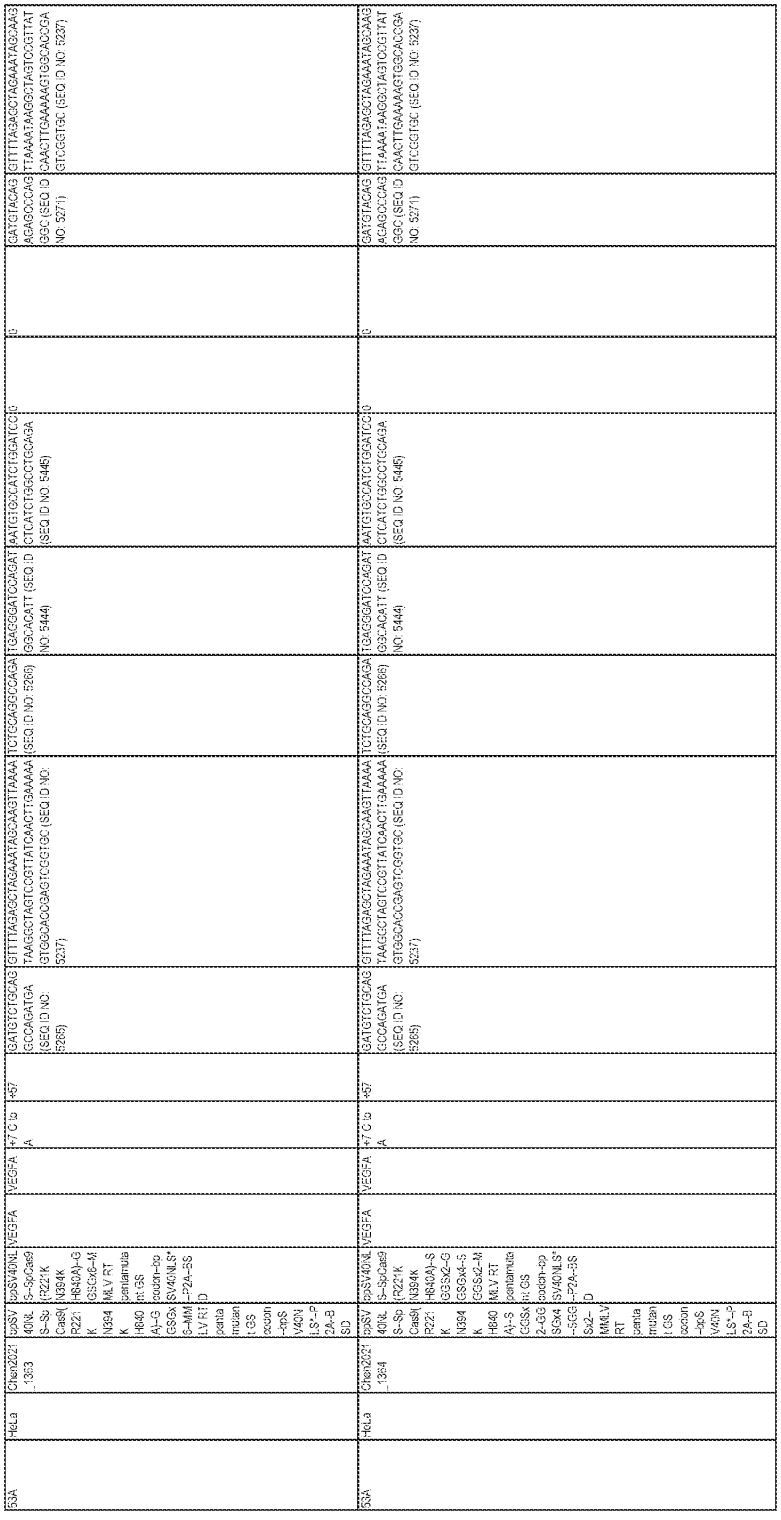
【表４３－１１１】



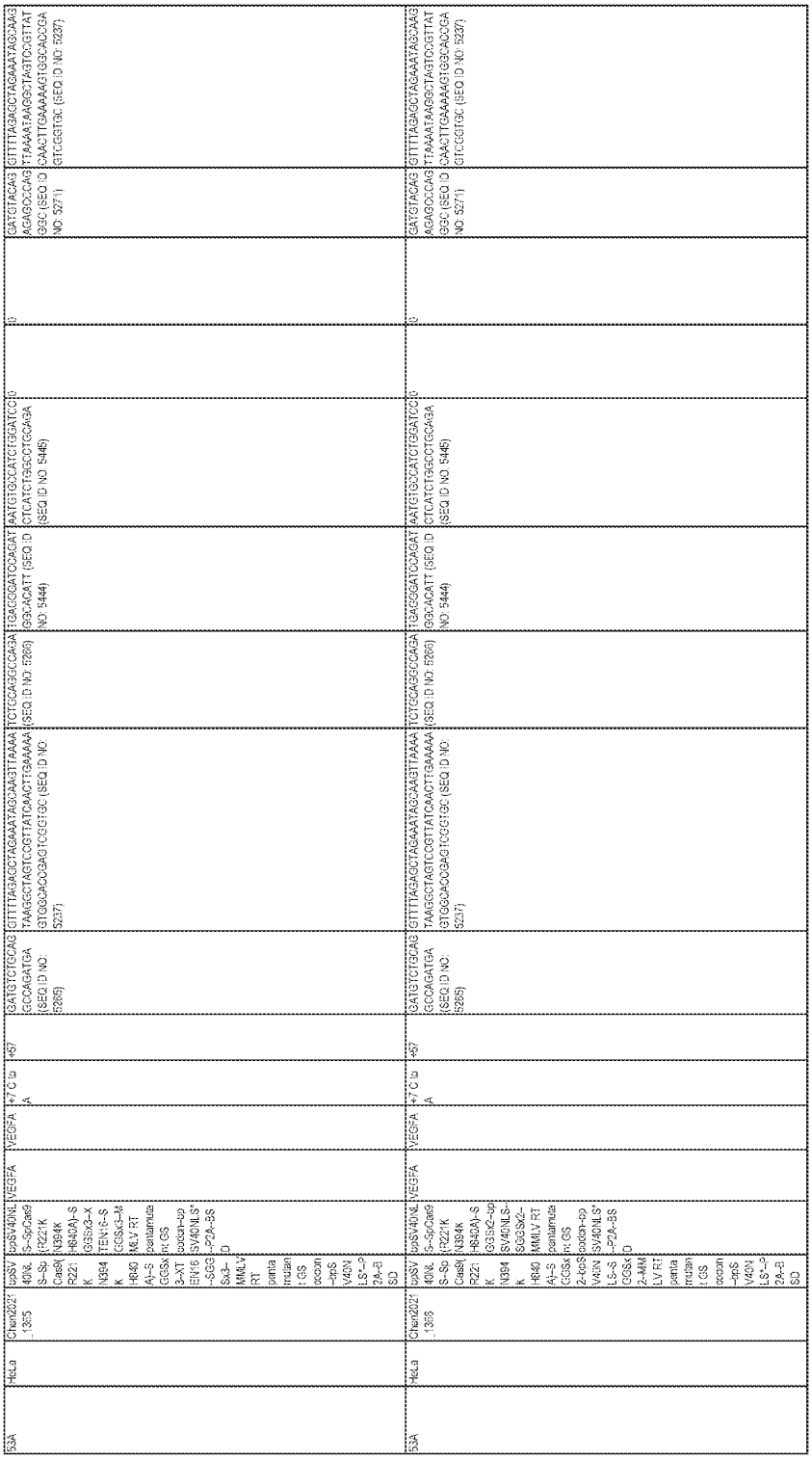
【表４３－１１２】



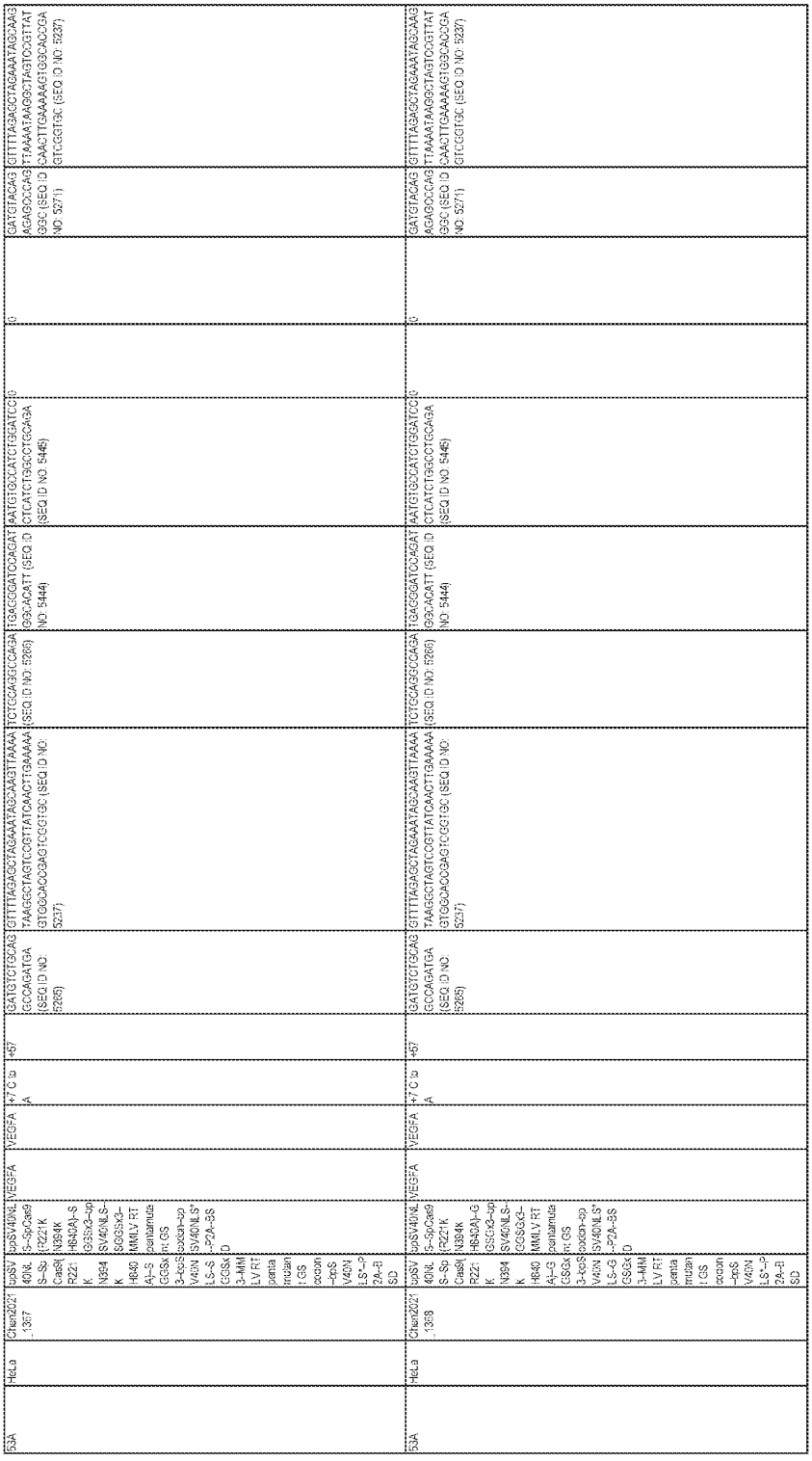
【表４３－１１３】



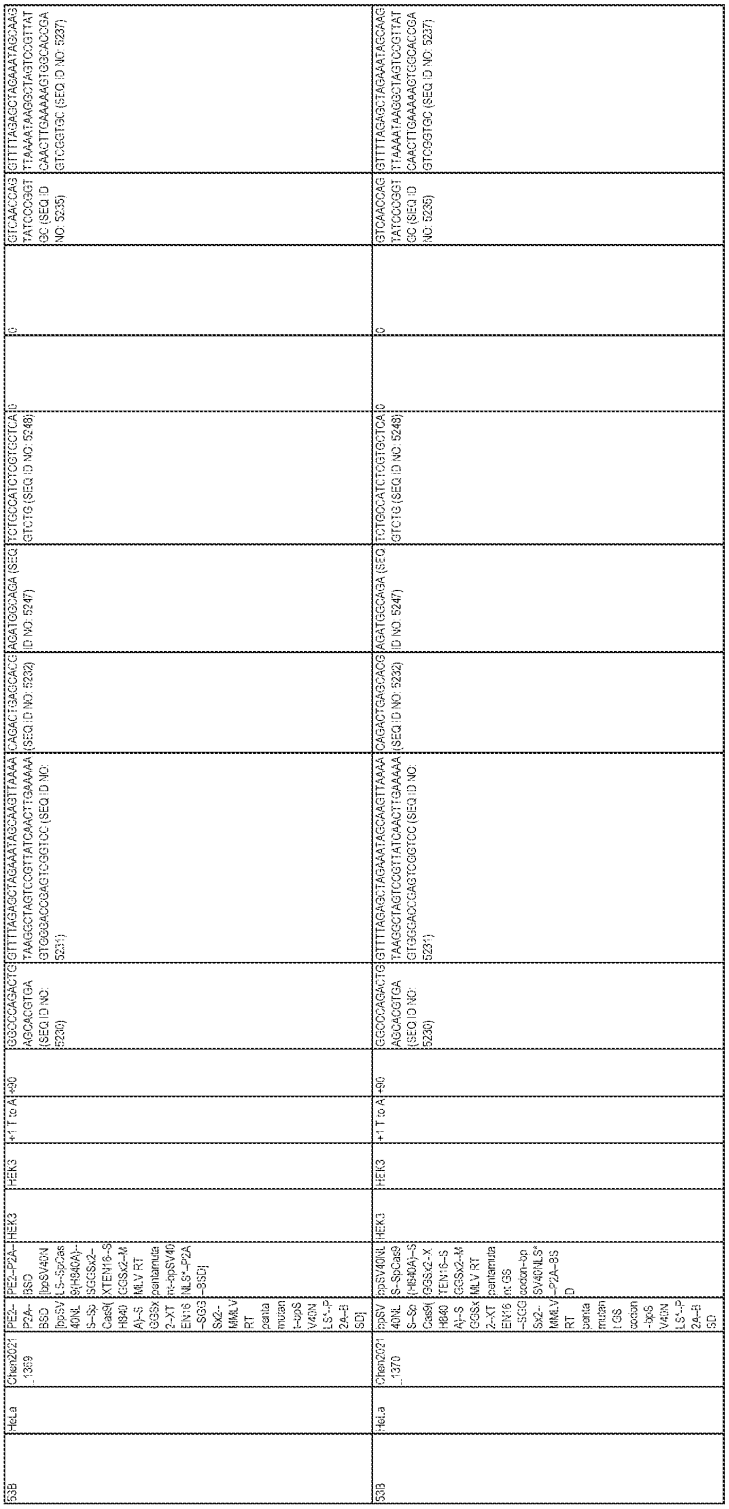
【表４３－１１４】



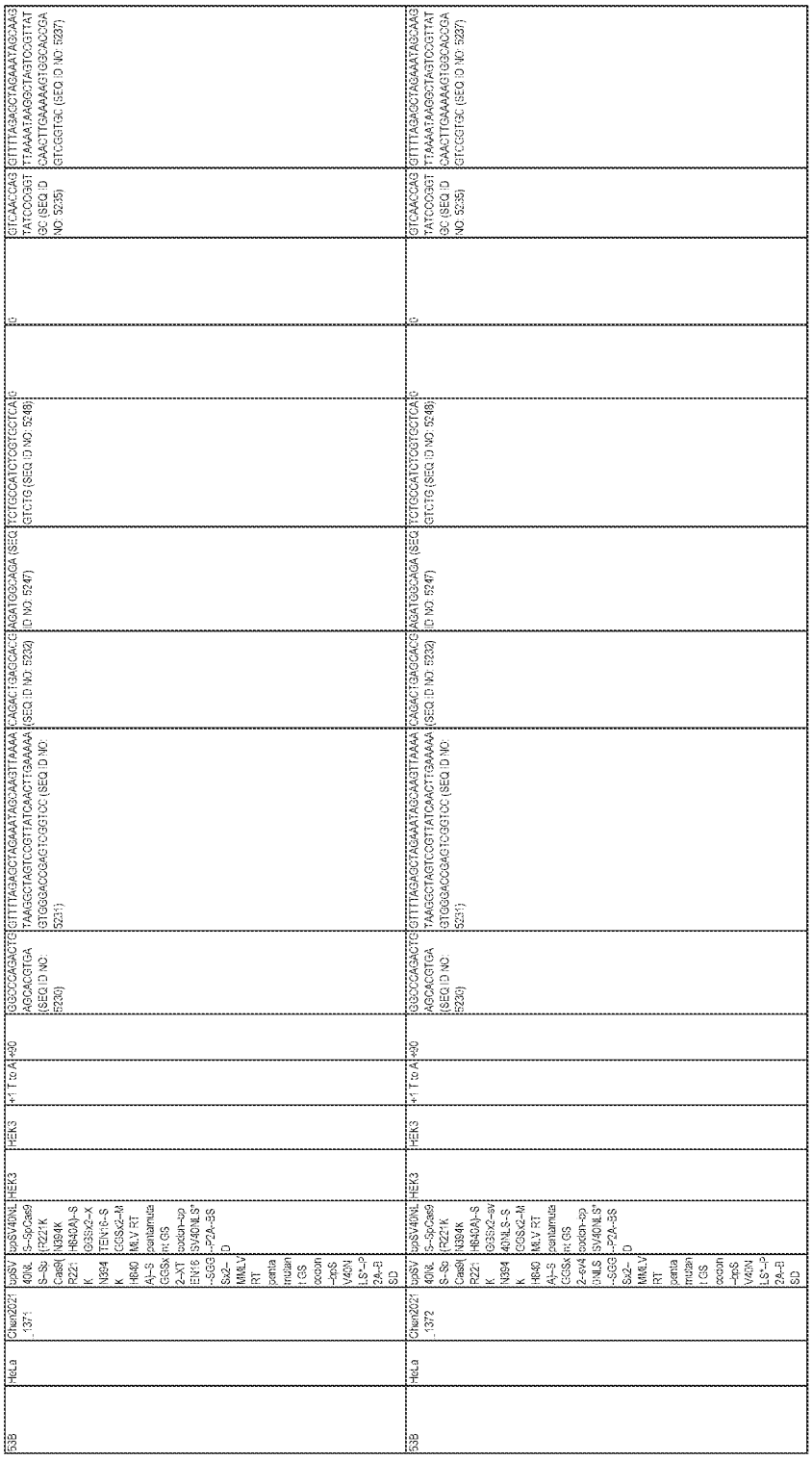
【表４３－１１５】



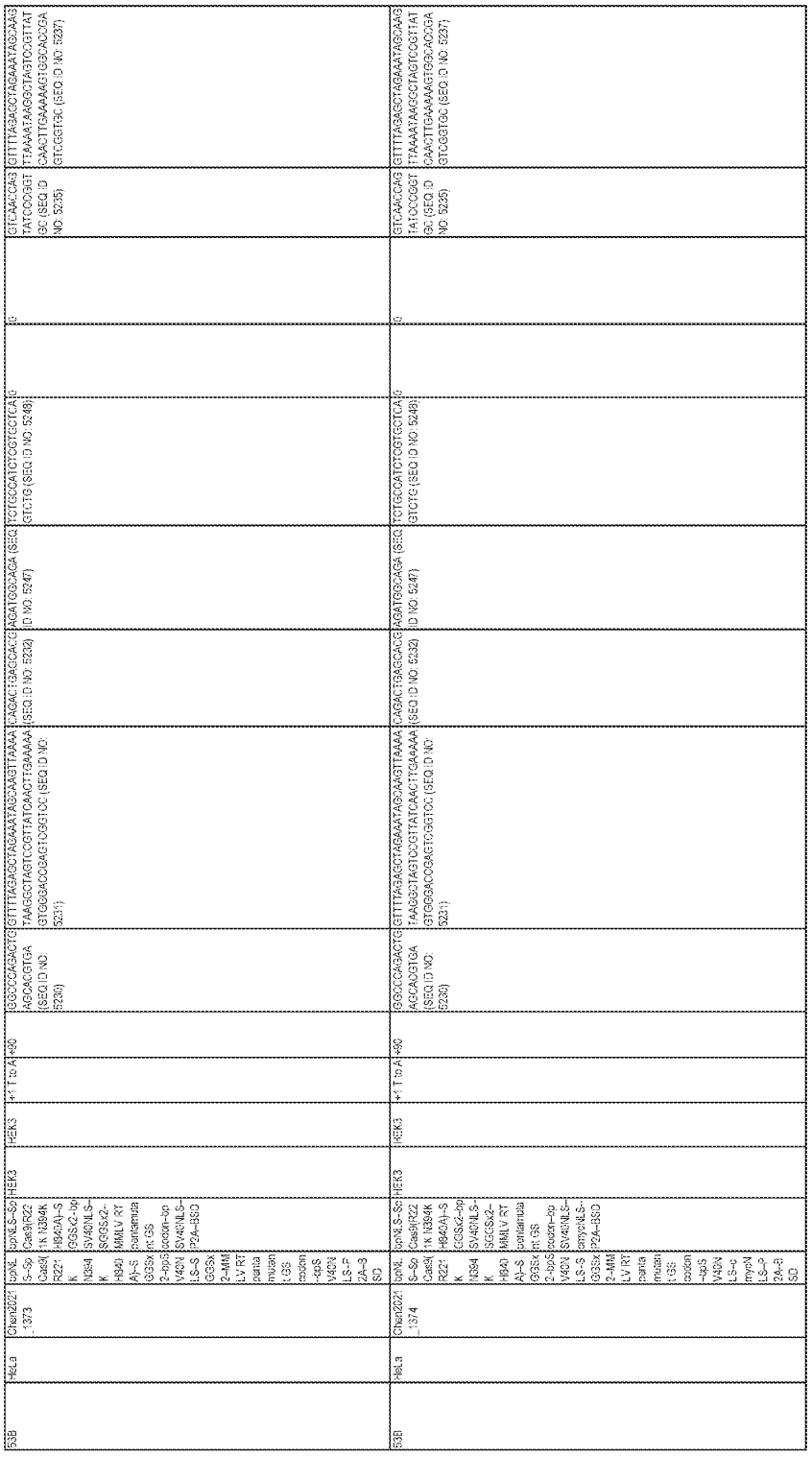
【表４３－１１６】



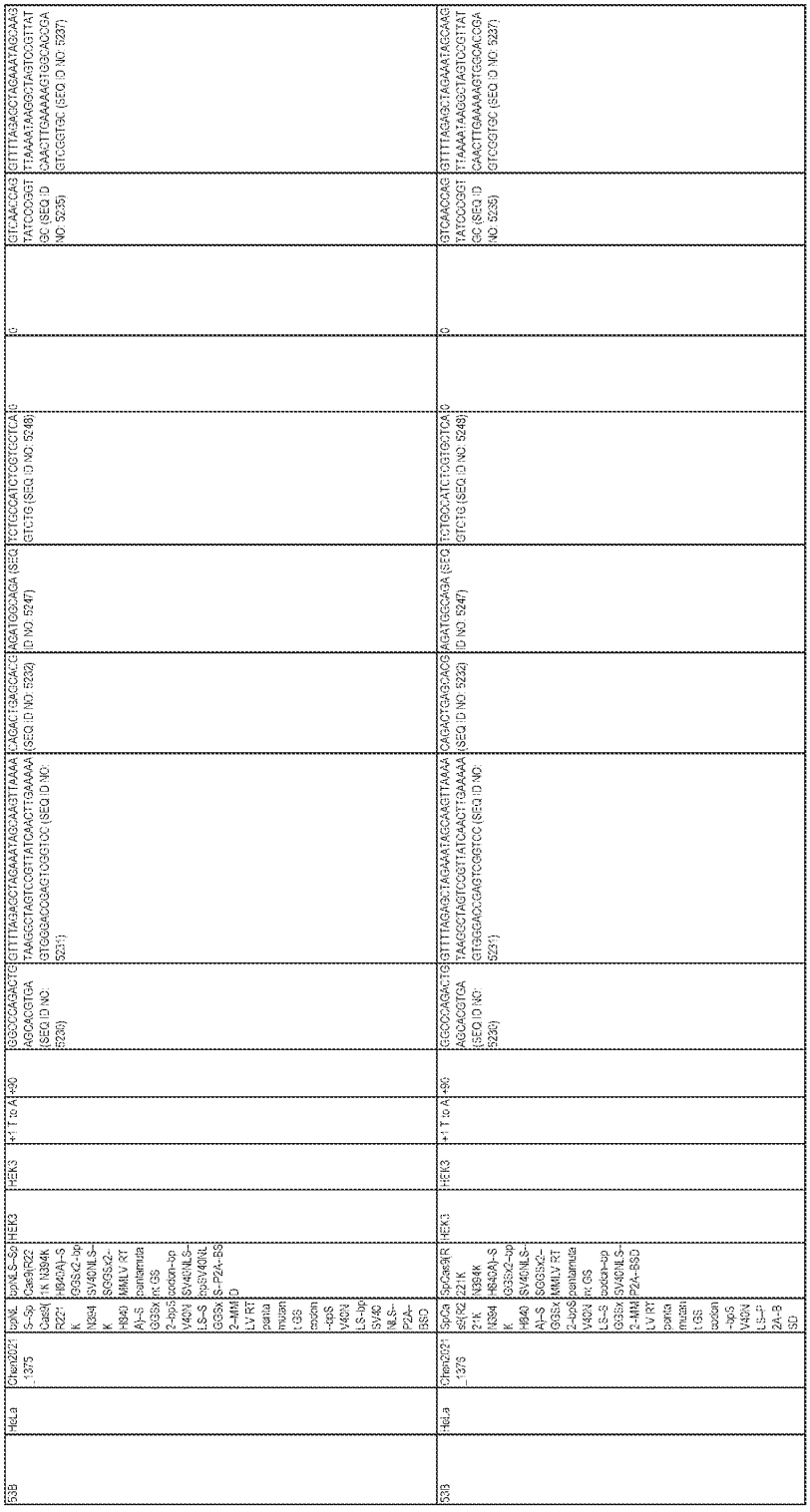
【表４３－１１７】



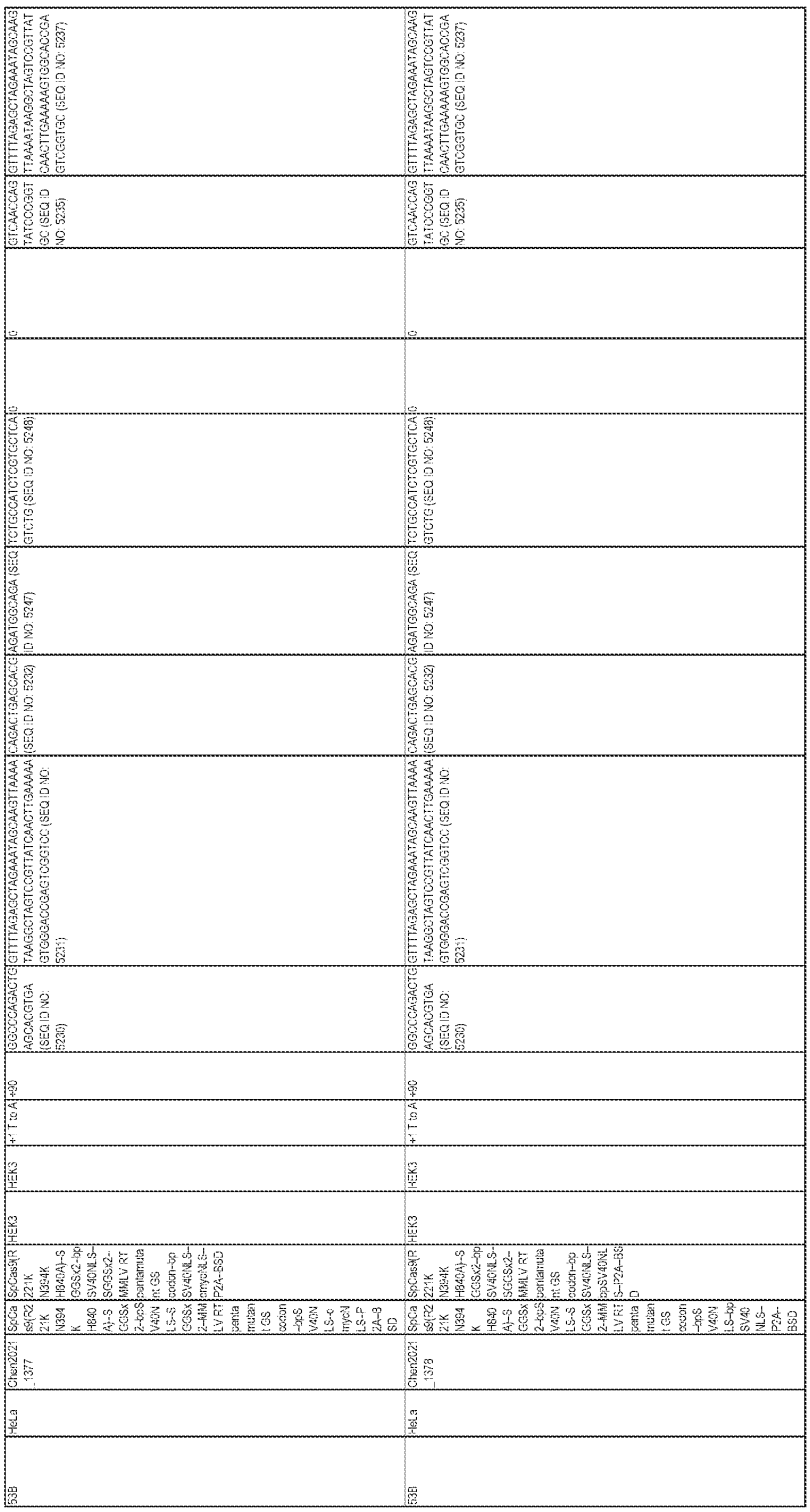
【表４３－１１８】



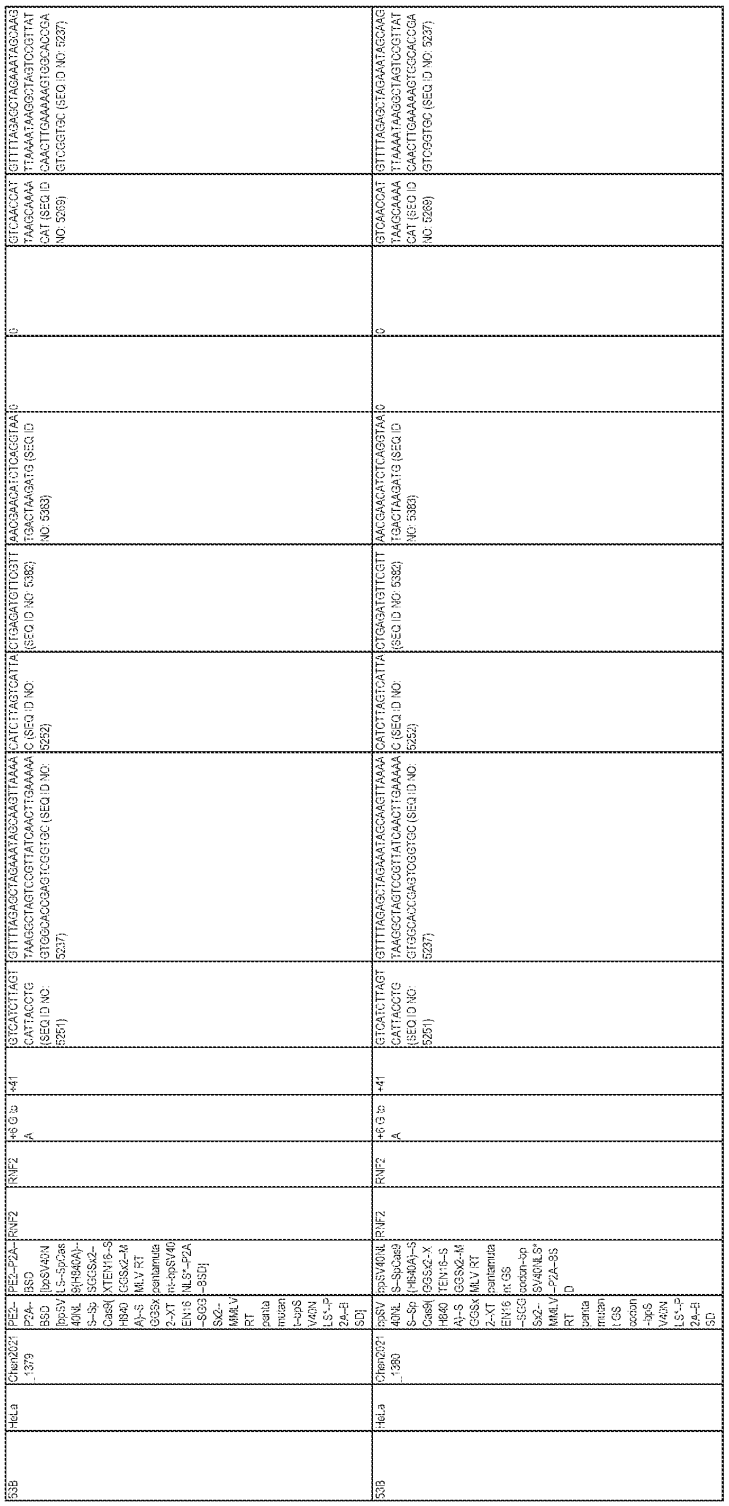
【表４３－１１９】



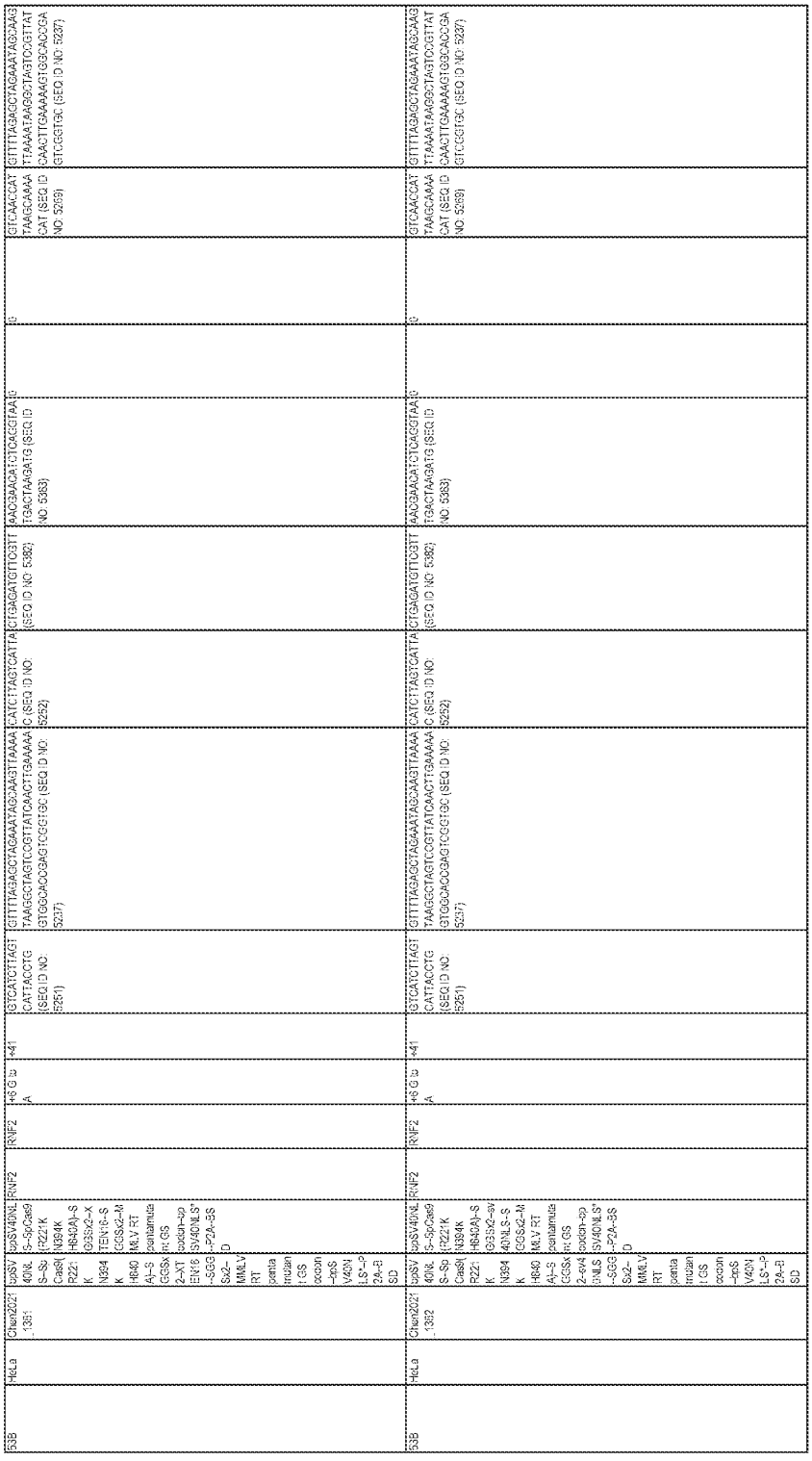
【表４３－１２０】



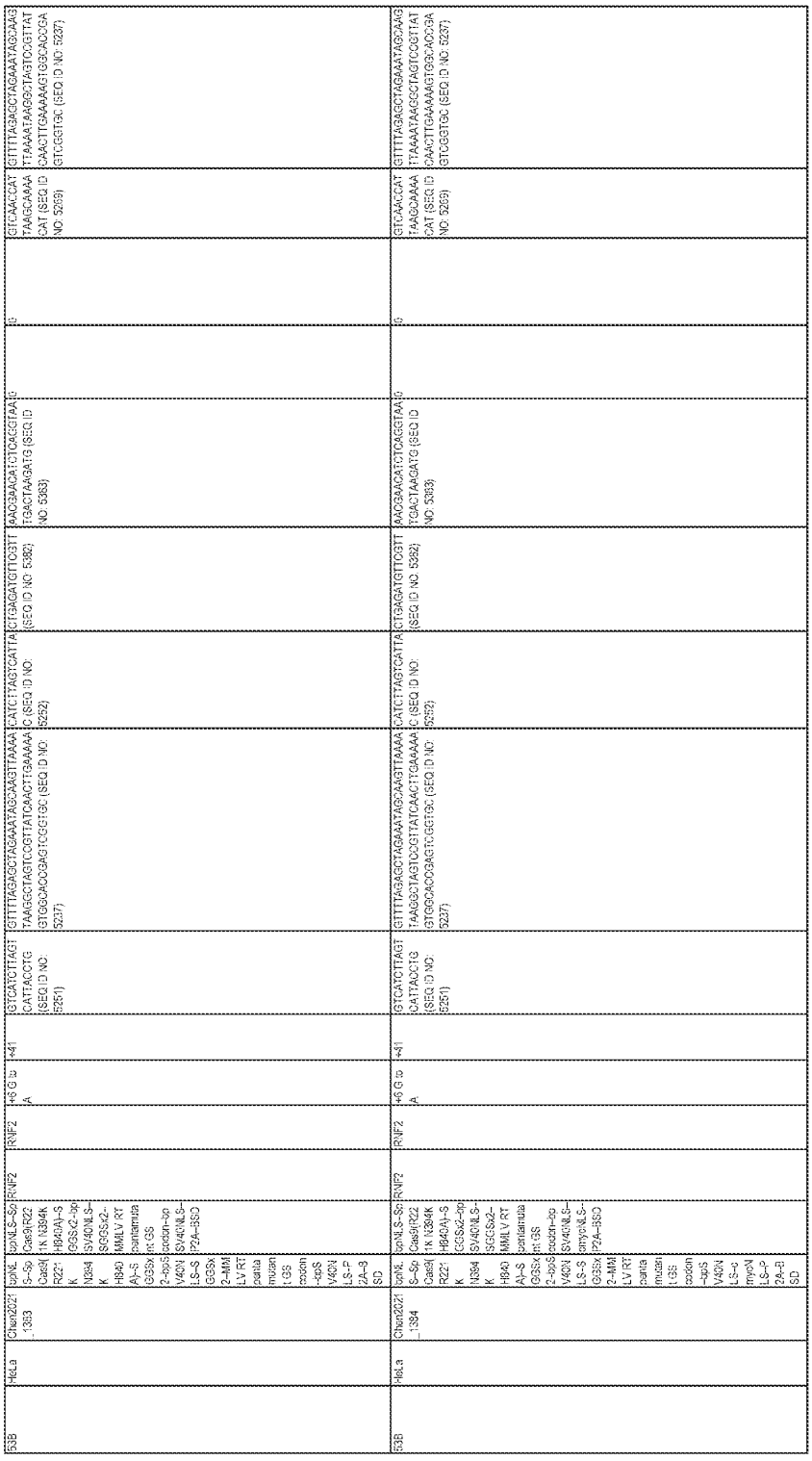
【表４３－１２１】



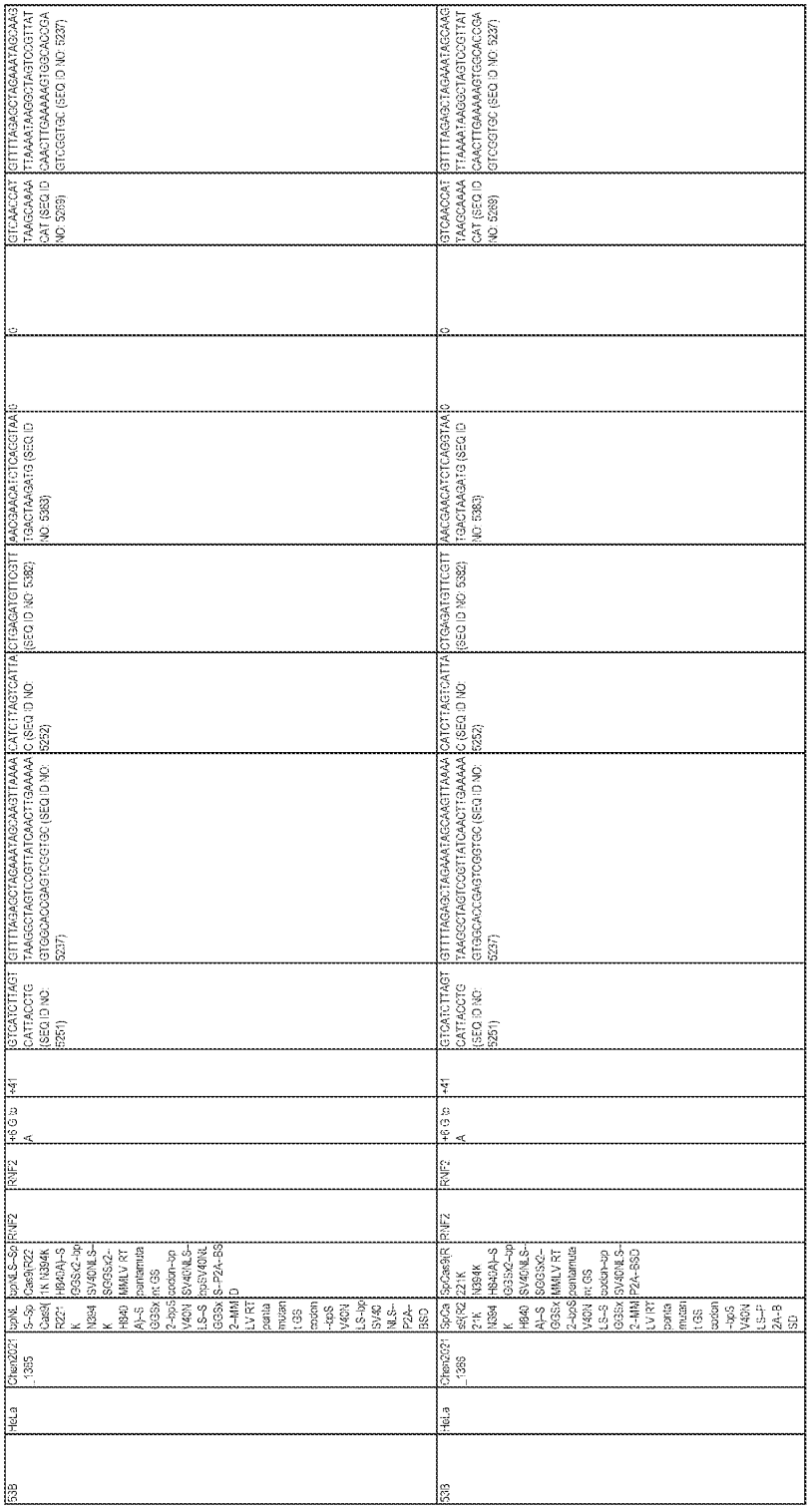
【表４３－１２２】



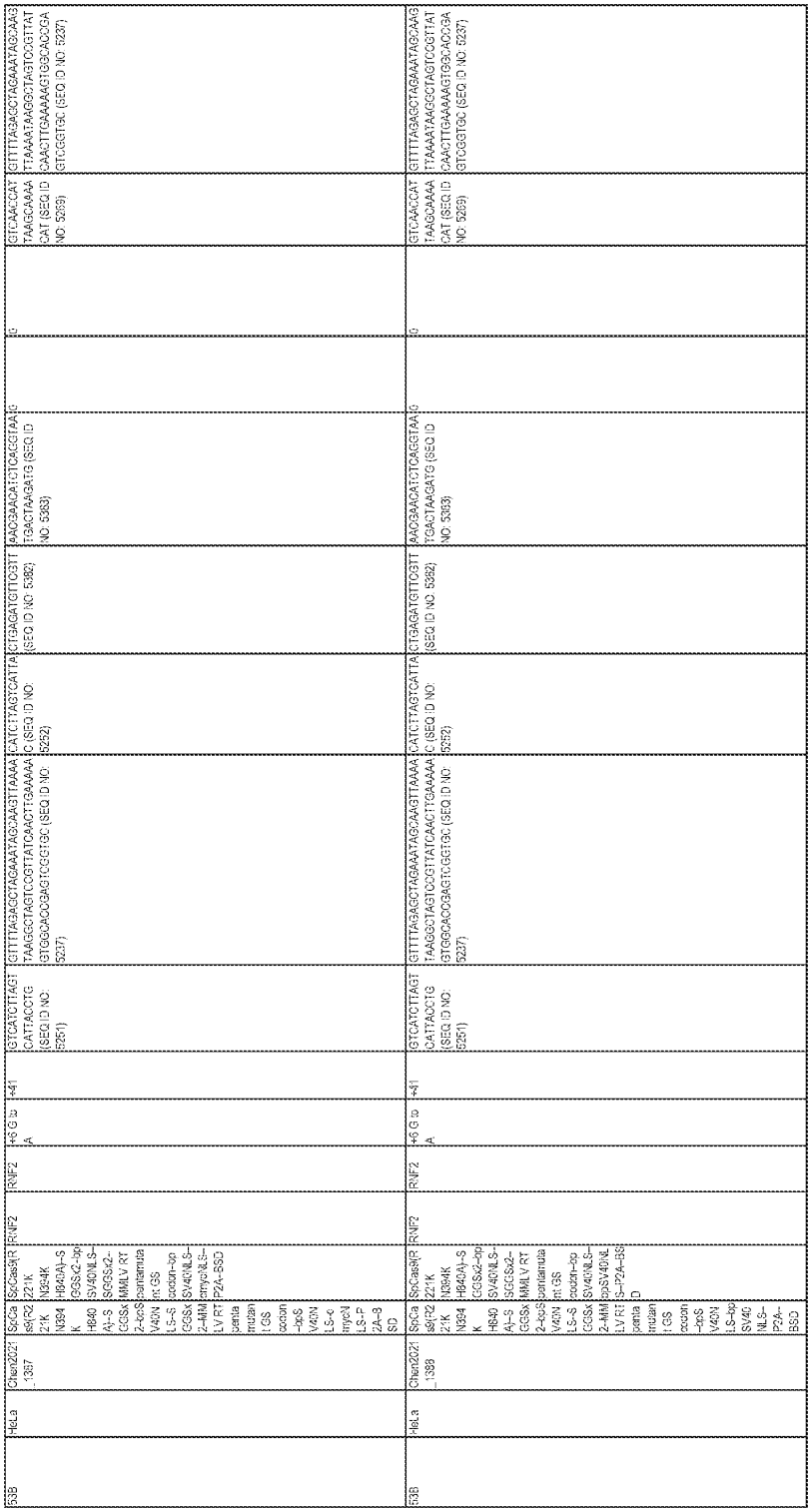
【表４３－１２３】



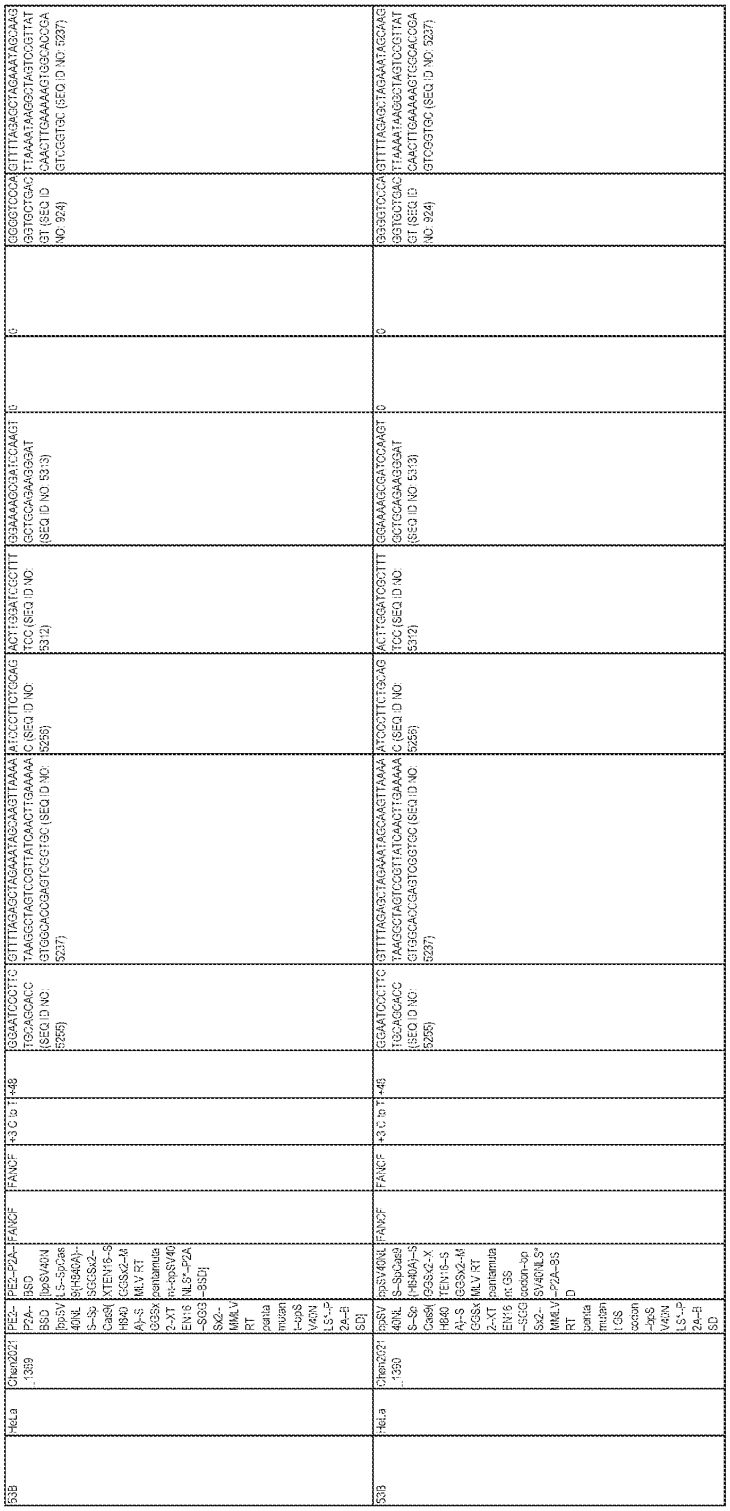
【表４３－１２４】



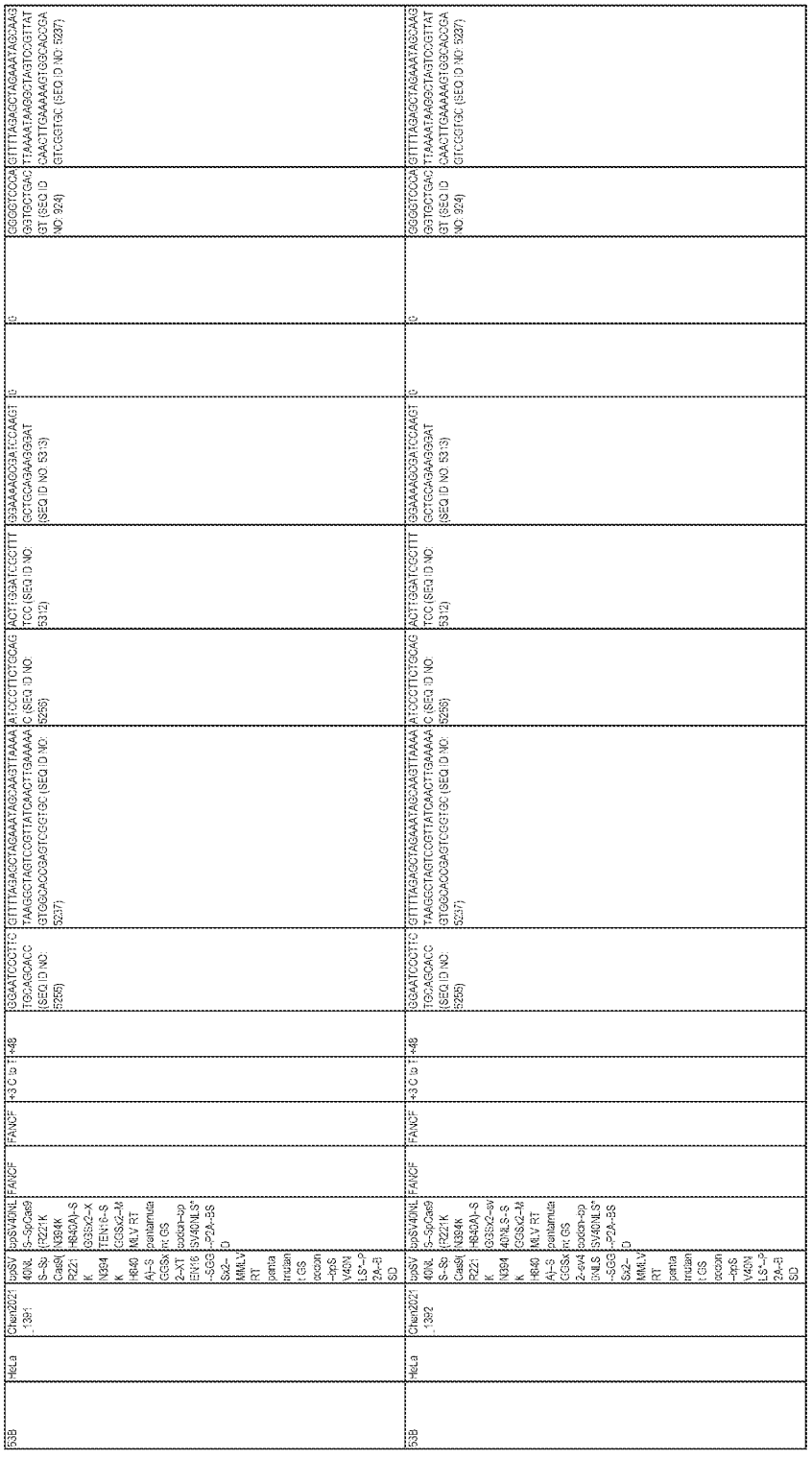
【表４３－１２５】



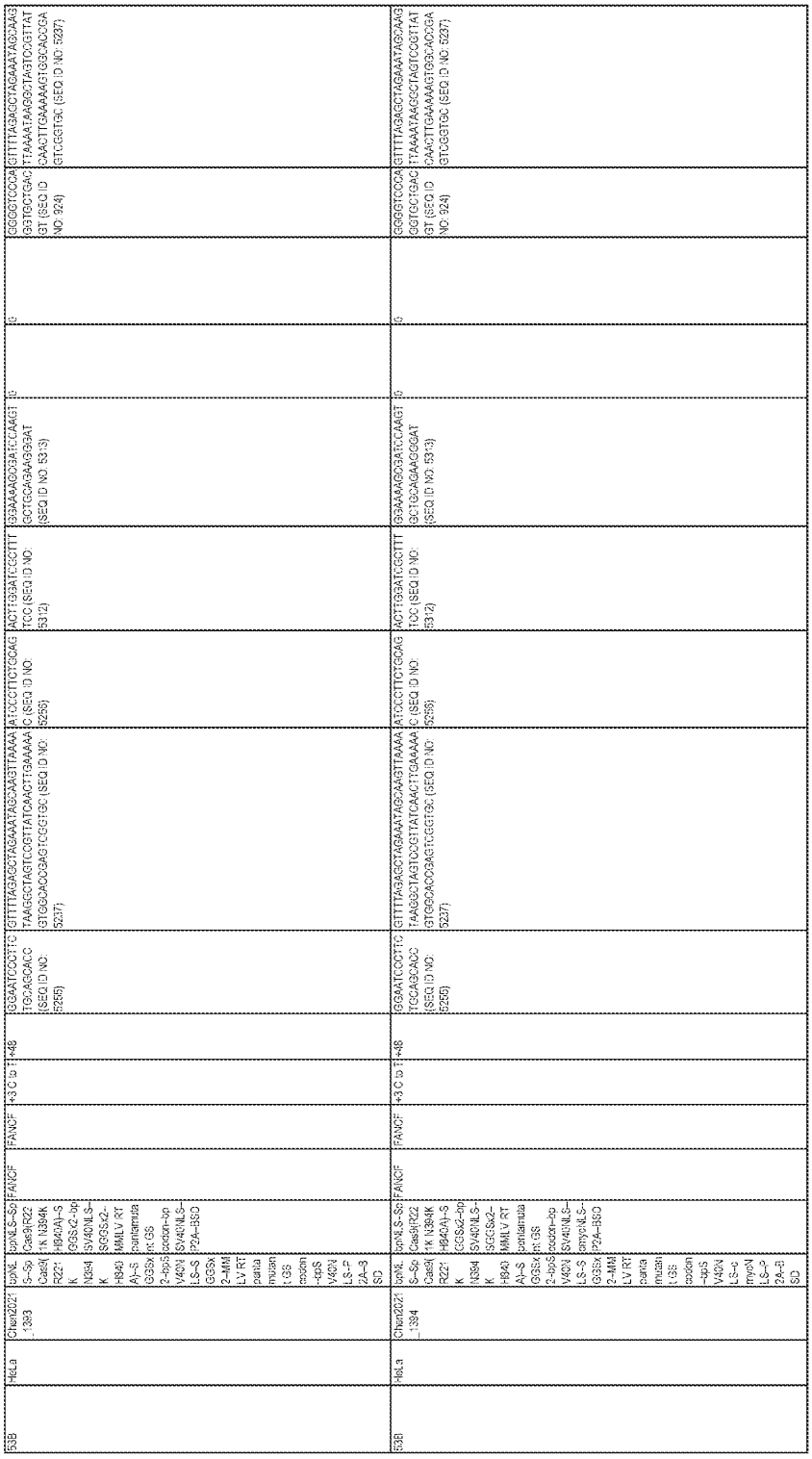
【表４３－１２６】



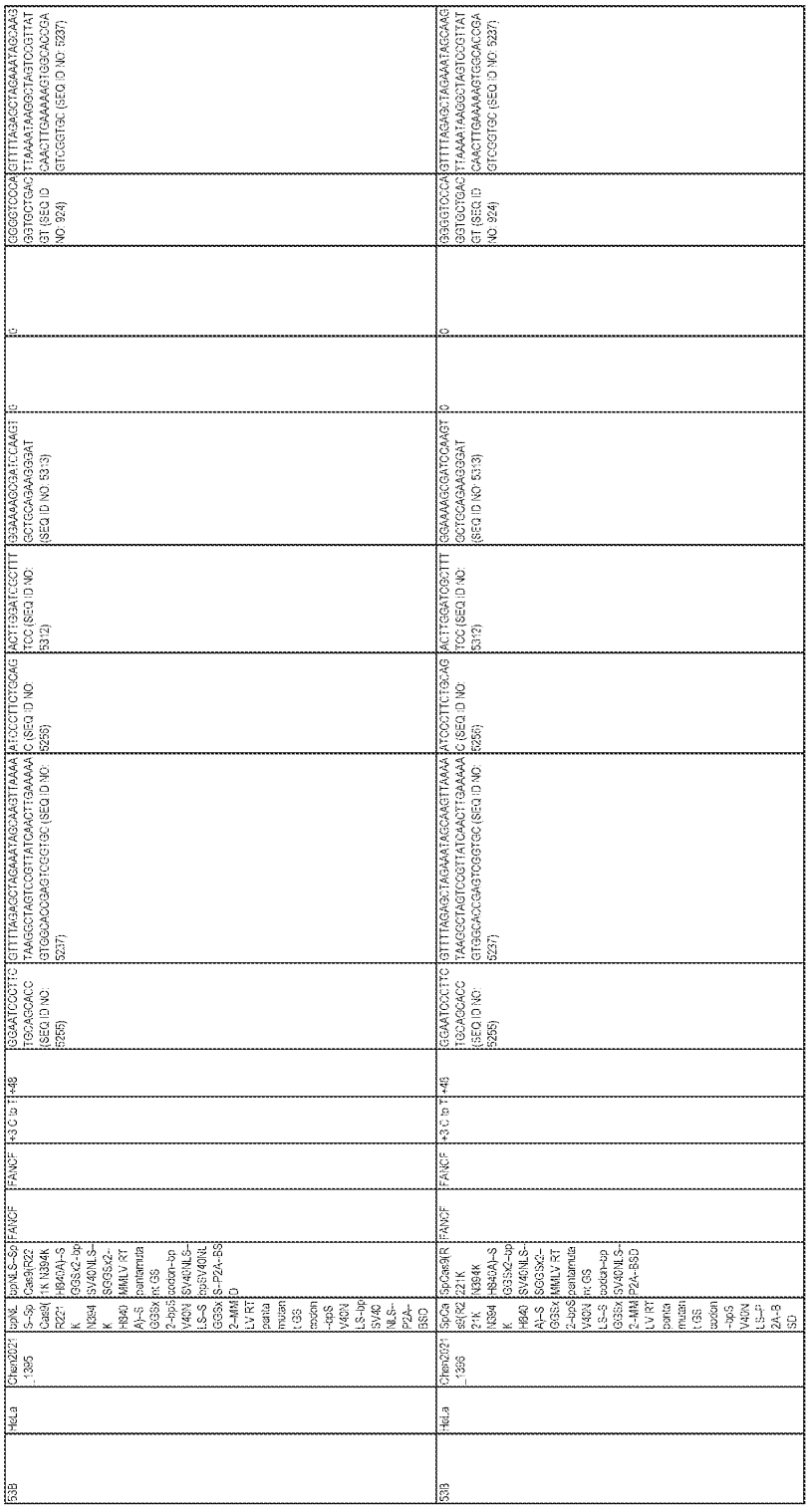
【表４３－１２７】



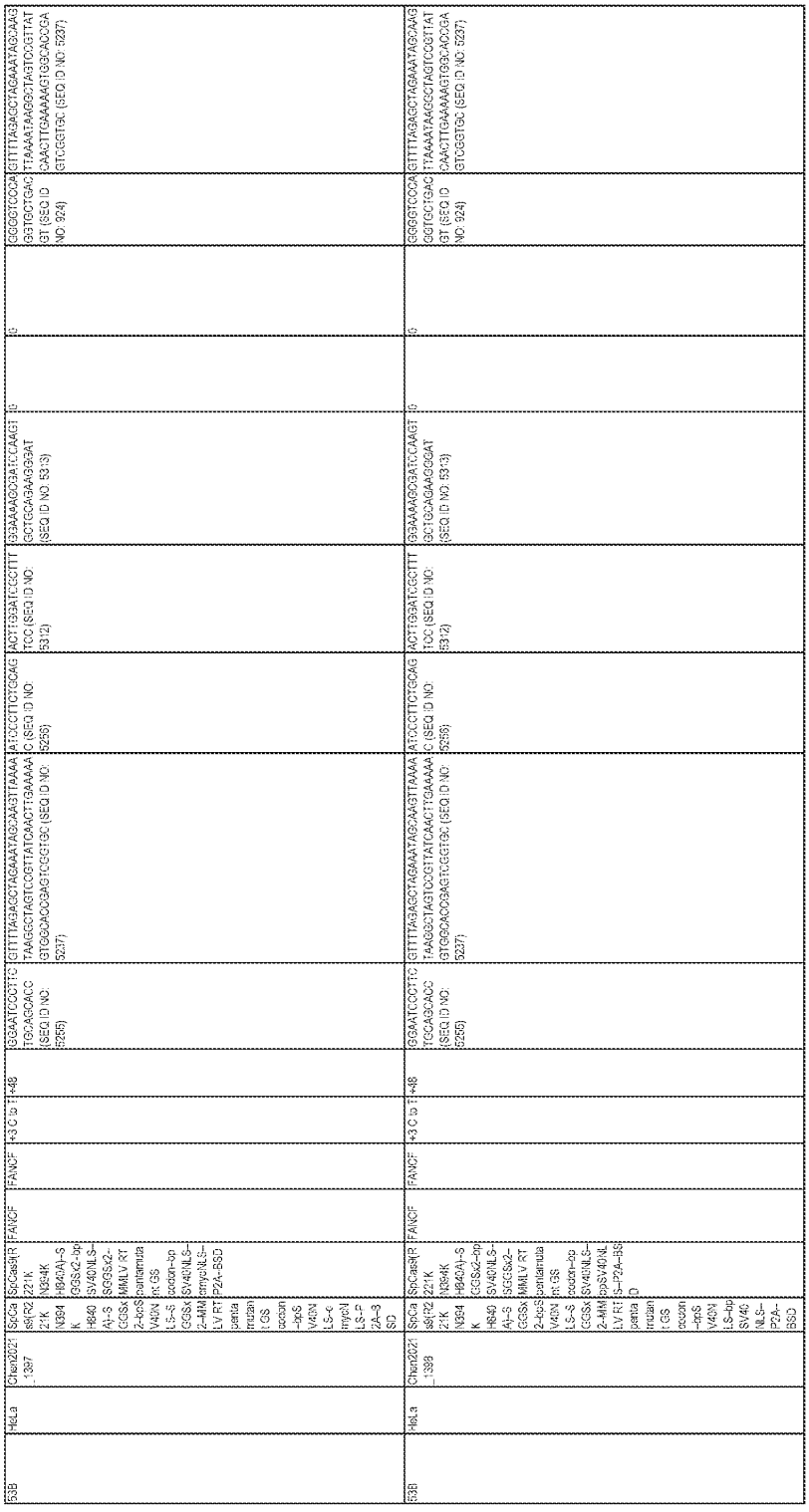
【表４３－１２８】



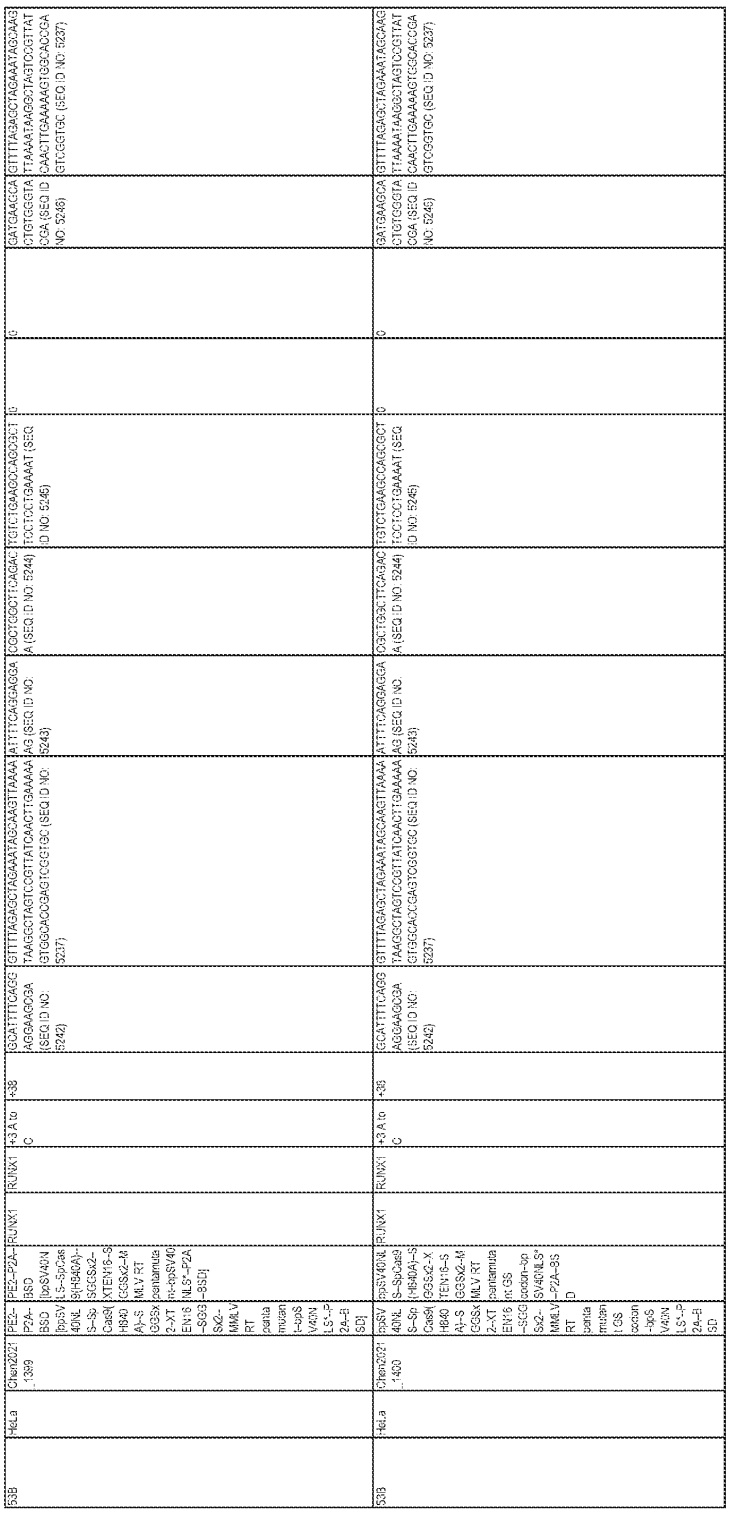
【表４３－１２９】



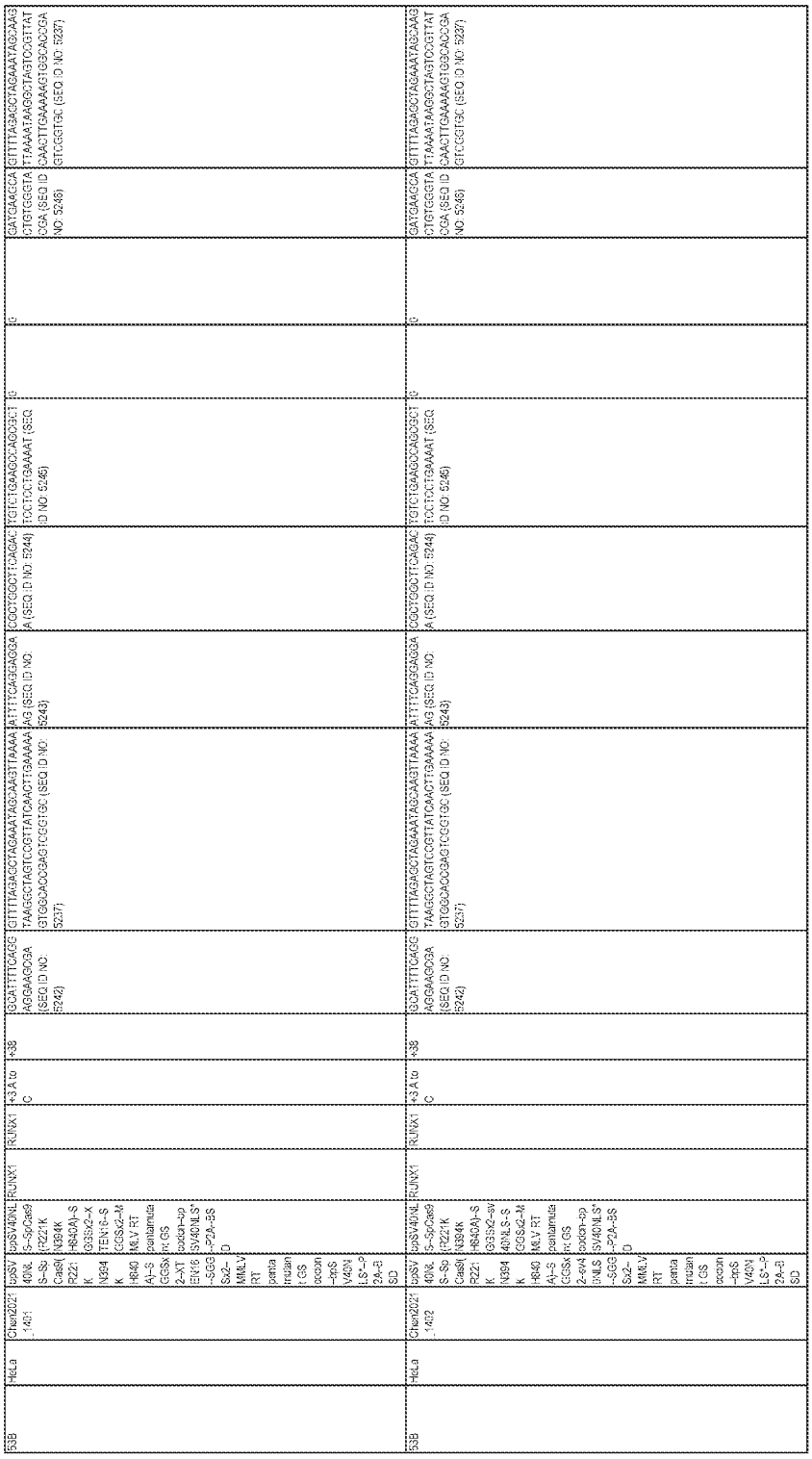
【表４３－１３０】



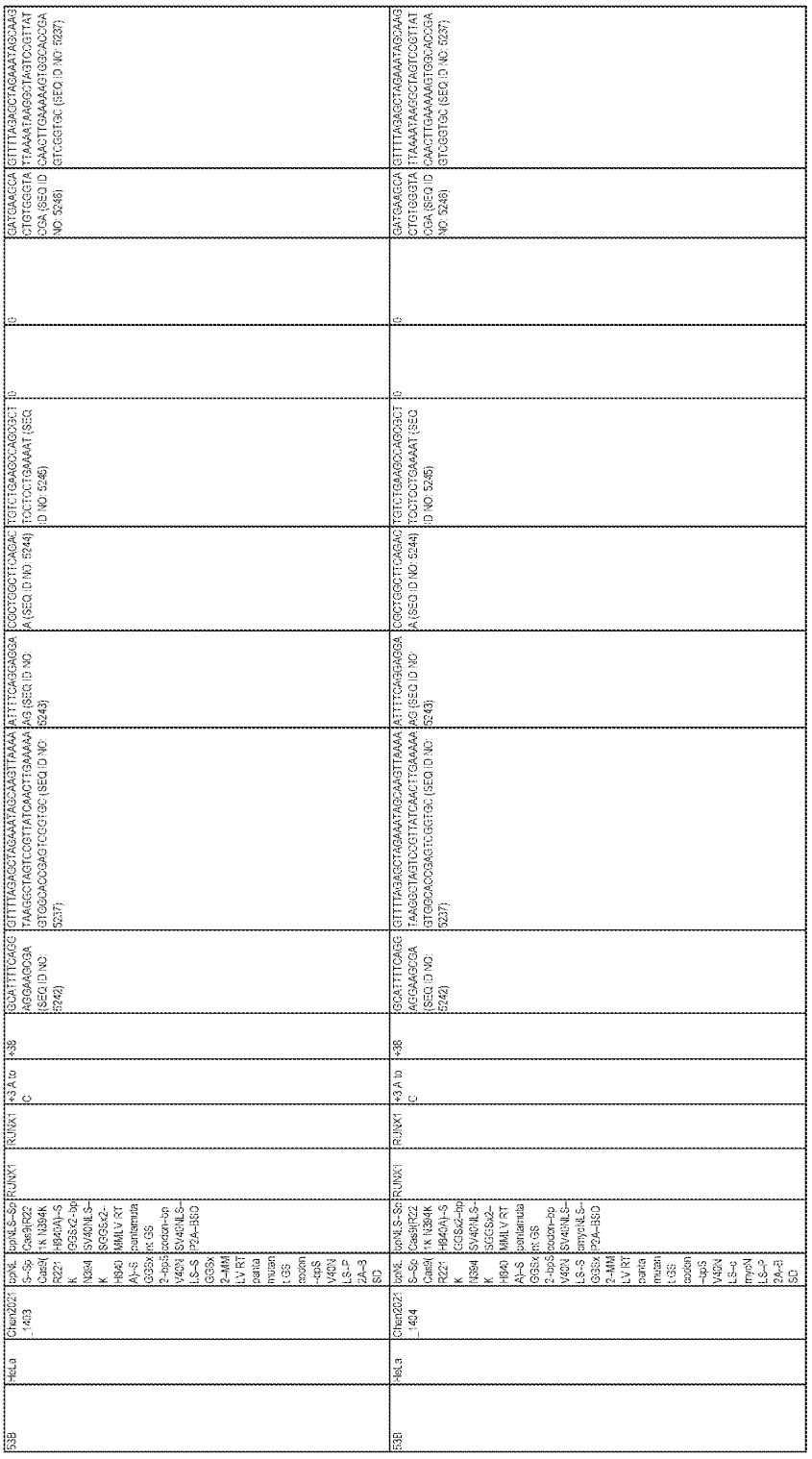
【表４３－１３１】



【表４３－１３２】



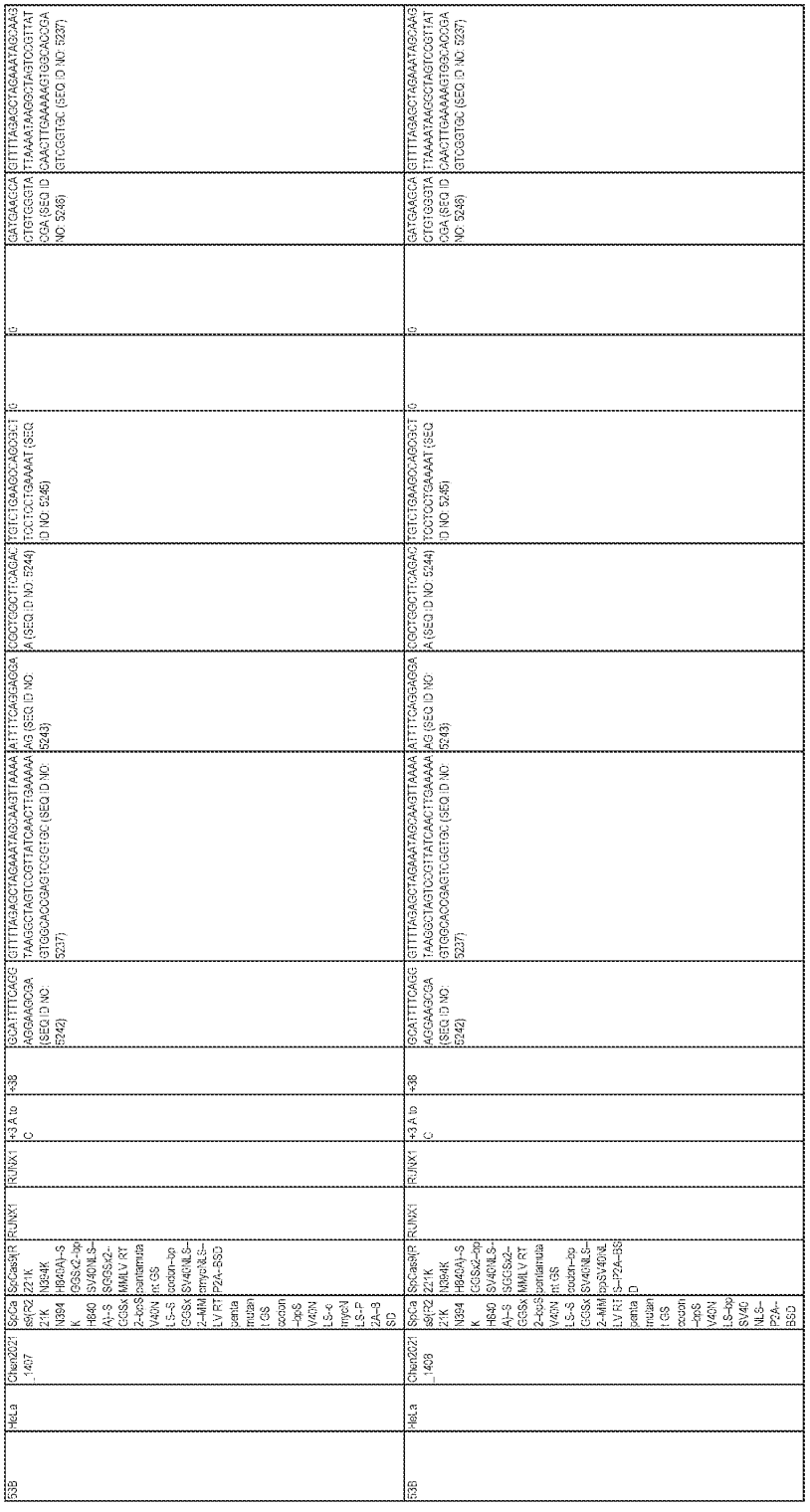
【表４３－１３３】



【表４３－１３４】

53B	HeLa	Chen2021_1405	bpNLS--SpCas9(R221K N394K H840A)--SGGSx2--bpSV40NLS--SGGSx2--MMLV RT pentamutant GS codon--bpSV40NLS-bpSV40NLS--P2A--BSD	bpNLS--SpCas9(R221K N394K H840A)--SGGSx2-bpSV40NLS--SGGSx2--MMLV RT pentamutant GS codon--bpSV40NLS--bpSV40NLS--P2A--BSD	RUNX1	RUNX1	+3 A to C	+38	GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	GATGAAGCACTGTGGGTACGA (SEQ ID NO: 5246)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
53B	HeLa	Chen2021_1406	SpCas9(R221K N394K H840A)--SGGSx2--bpSV40NLS--SGGSx2--MMLV RT pentamutant GS codon--bpSV40NLS--P2A--BSD	SpCas9(R221K N394K H840A)--SGGSx2--bpSV40NLS--SGGSx2--MMLV RT pentamutant GS codon--bpSV40NLS--P2A--BSD	RUNX1	RUNX1	+3 A to C	+38	GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGCTGGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5244)	TGTCTGAAGCCAGCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5245)	0	0	GATGAAGCACTGTGGGTACGA (SEQ ID NO: 5246)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)

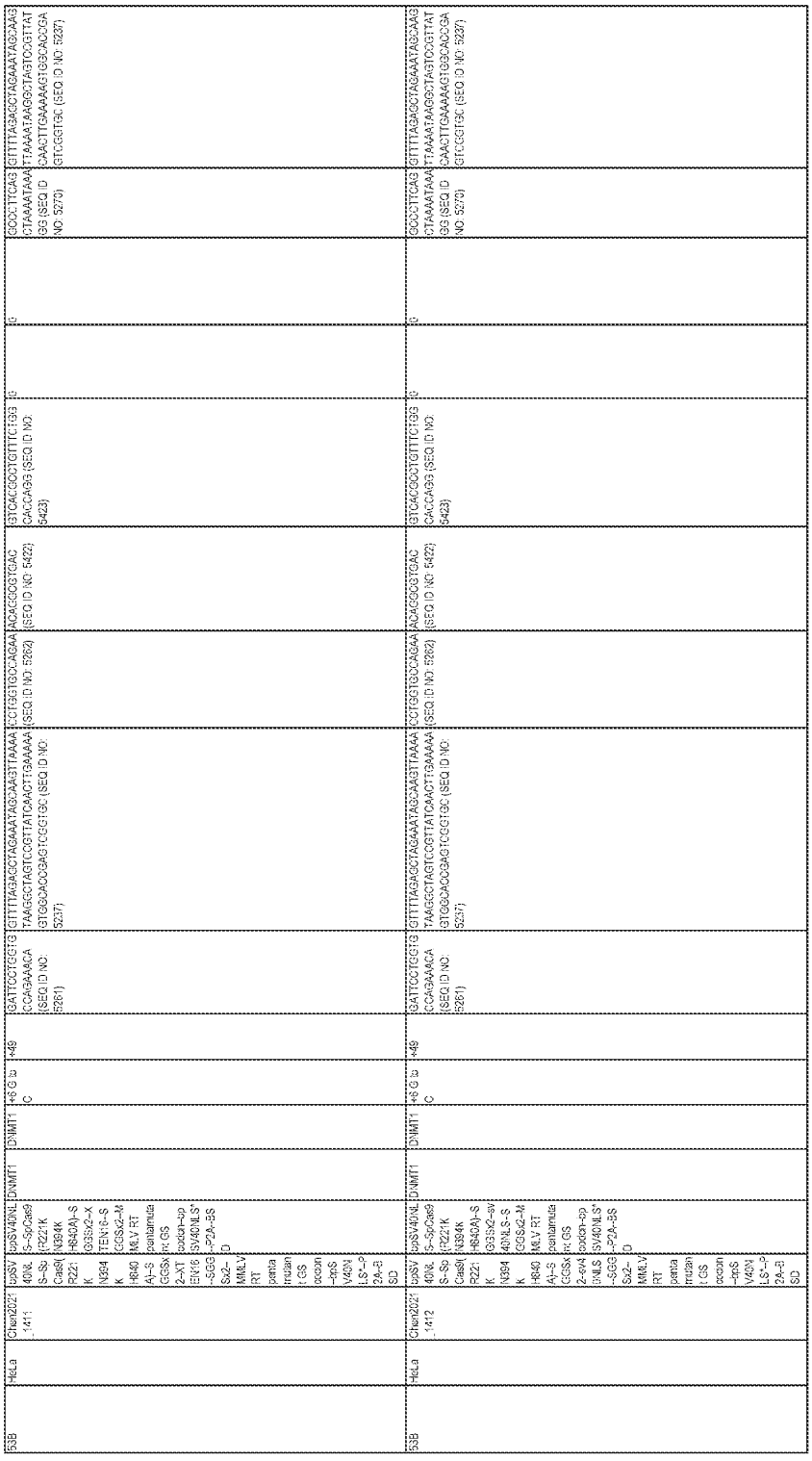
【表４３－１３５】



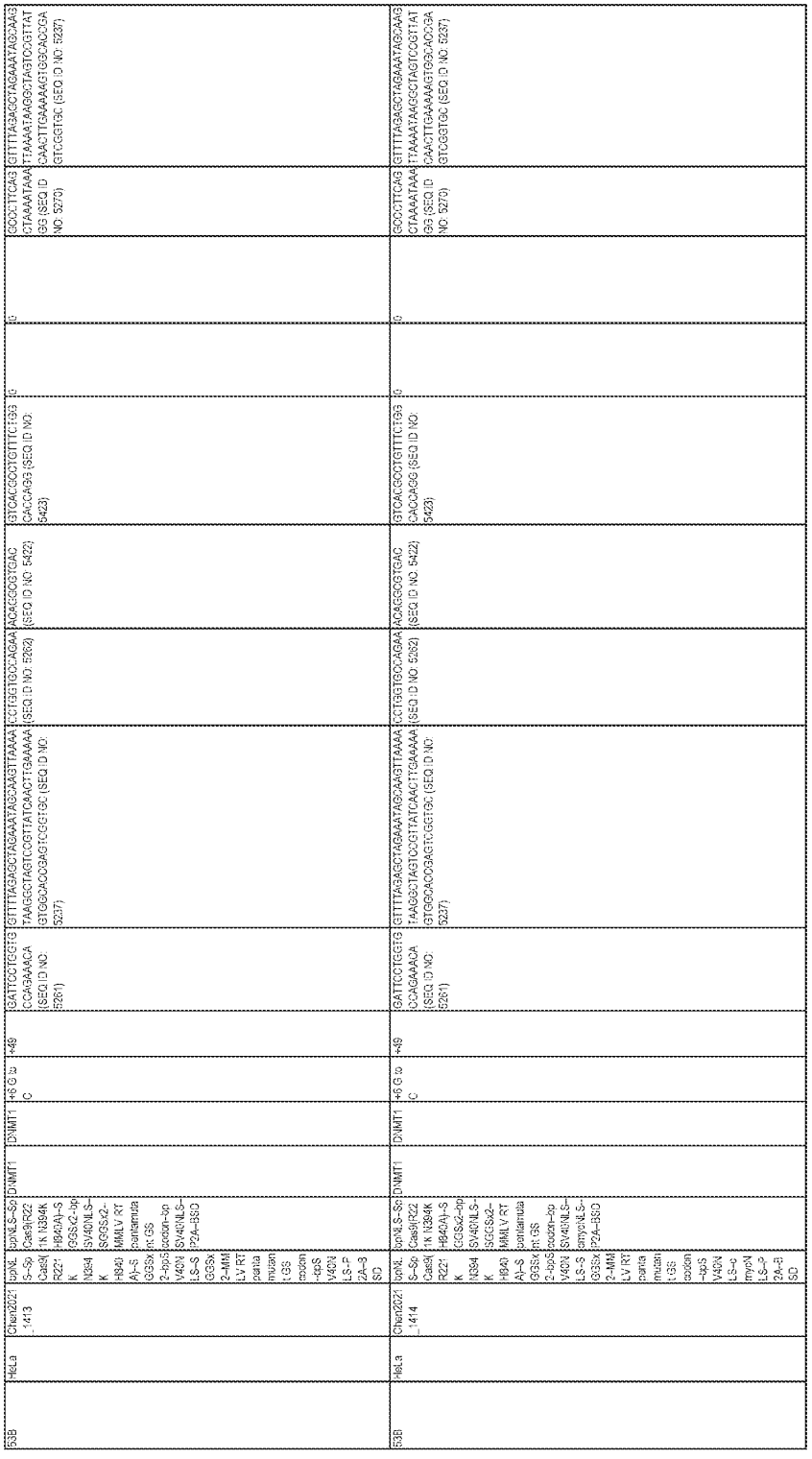
【表４３－１３６】

53B	HeLa	Chen2021_1409	PE2-P2A-BSD [bpSV40NLS-SpCas9(H840A)-SGGSx2-XTEN16-SGGSx2-MMLV RT pentamutant-bpSV40NLS*-P2A-BSD]	PE2-P2A-BSD [bpSV40NLS-SpCas9(H840A)-SGGSx2-XTEN16-SGGSx2-MMLV RT pentamutant-bpSV40NLS*-P2A-BSD]	DNMT1	DNMT1	+6 G to C	+49	GATTCCTGGTGCCAGAAACA (SEQ ID NO: 5261)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CCTGGTGCCAGAA (SEQ ID NO: 5262)	ACAGGCGTGAC (SEQ ID NO: 5422)	GTCACGCCTGTTTCTGGCACCAGG (SEQ ID NO: 5423)	0	0	GCCCTTCAGCTAAAATAAAGG (SEQ ID NO: 5270)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
53B	HeLa	Chen2021_1410	bpSV40NLS-SpCas9(H840A)-SGGSx2-XTEN16-SGGSx2-MMLV RT pentamutant GS codon-bpSV40NLS*-P2A-BSD	bpSV40NLS-SpCas9(H840A)-SGGSx2-XTEN16-SGGSx2-MMLV RT pentamutant GS codon-bpSV40NLS*-P2A-BSD	DNMT1	DNMT1	+6 G to C	+49	GATTCCTGGTGCCAGAAACA (SEQ ID NO: 5261)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CCTGGTGCCAGAA (SEQ ID NO: 5262)	ACAGGCGTGAC (SEQ ID NO: 5422)	GTCACGCCTGTTTCTGGCACCAGG (SEQ ID NO: 5423)	0	0	GCCCTTCAGCTAAAATAAAGG (SEQ ID NO: 5270)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)

【表４３－１３７】



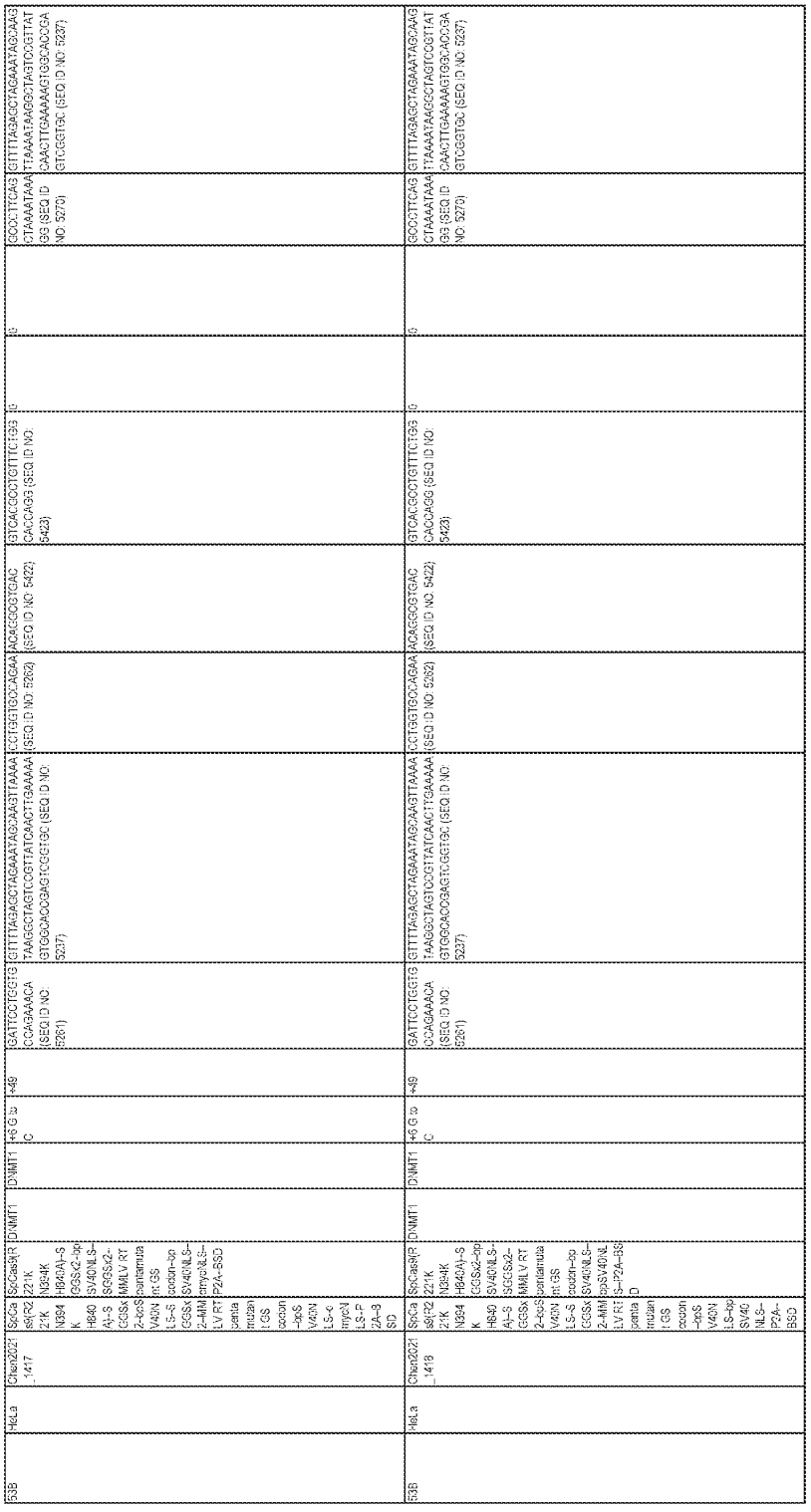
【表４３－１３８】



【表４３－１３９】

53B	HeLa	Chen2021_1415	bpNLS-SpCas9(R221K N394K H840A)-SGGSx2-bpSV40NLS-SGGSx2-MMLV RT pentamutant GS codon--bpSV40NLS-bpSV40NLS--P2A--BSD	bpNLS--SpCas9(R221K N394K H840A)--SGGSx2-bpSV40NLS--SGGSx2--MMLV RT pentamutant GS codon--bpSV40NLS--bpSV40NLS--P2A--BSD	DNMT1	DNMT1	+6 G to C	+49	GATTCCTGGTGCCAGAAACA (SEQ ID NO: 5261)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CCTGGTGCCAGAA (SEQ ID NO: 5262)	ACAGGCGTGAC (SEQ ID NO: 5422)	GTCACGCCTGTTTCTGGCACCAGG (SEQ ID NO: 5423)	0	0	GCCCTTCAGCTAAAATAAAGG (SEQ ID NO: 5270)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
53B	HeLa	Chen2021_1416	SpCas9(R221K N394K H840A)-SGGSx2-bpSV40NLS-SGGSx2-MMLV RT pentamutant GS codon-bpSV40NLS-P2A-BSD	SpCas9(R221K N394K H840A)--SGGSx2-bpSV40NLS--SGGSx2-MMLV RT pentamutant GS codon-bpSV40NLS--P2A--BSD	DNMT1	DNMT1	+6 G to C	+49	GATTCCTGGTGCCAGAAACA (SEQ ID NO: 5261)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CCTGGTGCCAGAA (SEQ ID NO: 5262)	ACAGGCGTGAC (SEQ ID NO: 5422)	GTCACGCCTGTTTCTGGCACCAGG (SEQ ID NO: 5423)	0	0	GCCCTTCAGCTAAAATAAAGG (SEQ ID NO: 5270)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)

【表４３－１４０】



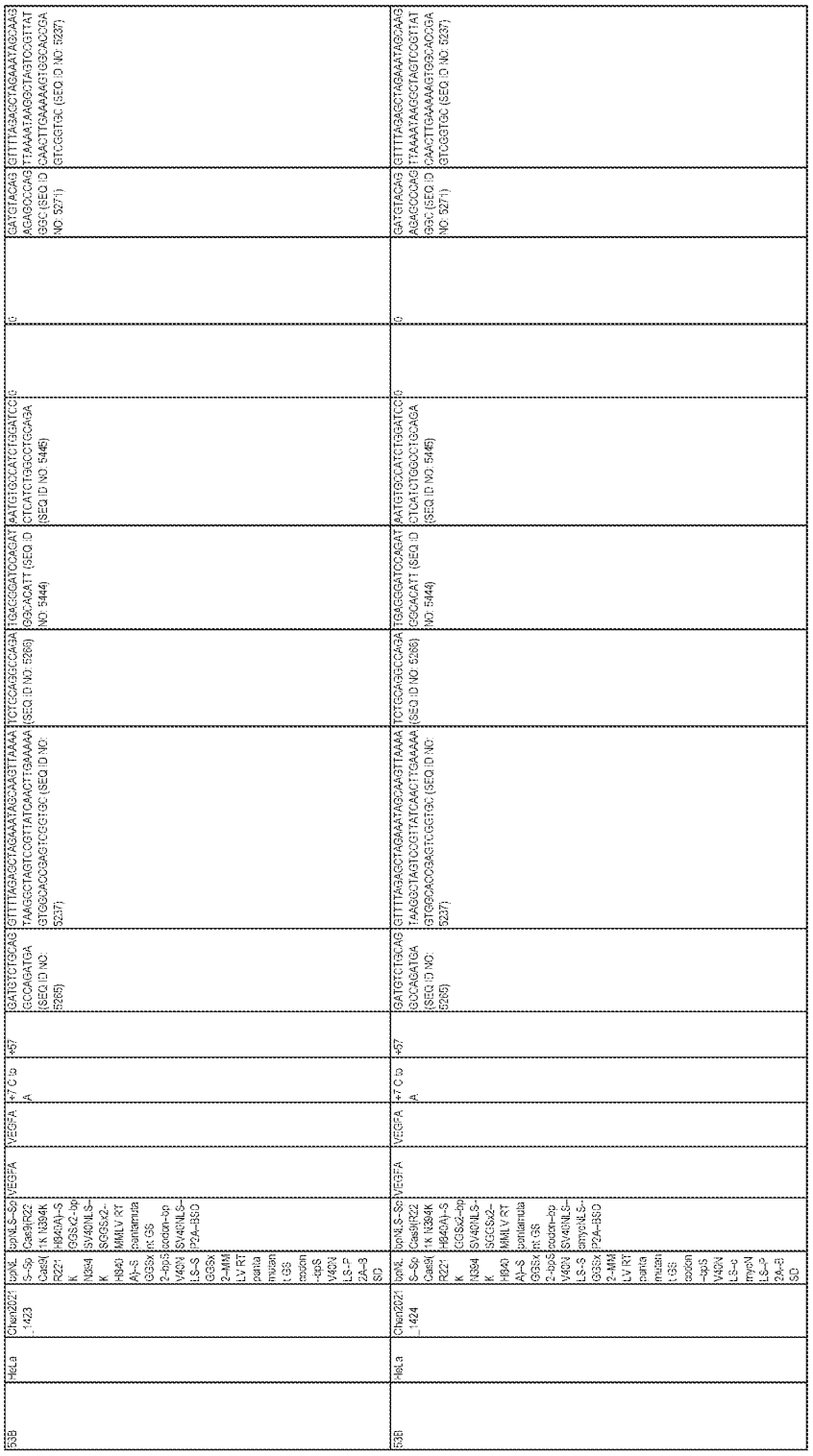
【表４３－１４１】

53B	HeLa	Chen2021_1419	PE2–P2A–BSD [bpSV40NLS–SpCas9(H840A)–SGGSx2–XTEN16–SGGSx2–MMLV RT pentamutant–bpSV40NLS*–P2A–BSD]	PE2–P2A–BSD [bpSV40NLS–SpCas9(H840A)–SGGSx2–XTEN16–SGGSx2–MMLV RT pentamutant–bpSV40NLS*–P2A–BSD]	VEGFA	VEGFA	+7 C to A	+57	GATGTCTGCAGGCCAGATGA (SEQ ID NO: 5265)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCTGCAGGCCAGA (SEQ ID NO: 5266)	TGAGGGATCCAGATGGCACATT (SEQ ID NO: 5444)	AATGTGCCATCTGGATCCCTCATCTGGCCTGCAGA (SEQ ID NO: 5445)	0	0	GATGTACAGAGAGCCCAGGGC (SEQ ID NO: 5271)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
53B	HeLa	Chen2021_1420	bpSV40NLS–SpCas9(H840A)–SGGSx2–XTEN16–SGGSx2–MMLV RT pentamutant GS codon–bpSV40NLS*–P2A–BSD	bpSV40NLS–SpCas9(H840A)–SGGSx2–XTEN16–SGGSx2–MMLV RT pentamutant GS codon–bpSV40NLS*–P2A–BSD	VEGFA	VEGFA	+7 C to A	+57	GATGTCTGCAGGCCAGATGA (SEQ ID NO: 5265)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCTGCAGGCCAGA (SEQ ID NO: 5266)	TGAGGGATCCAGATGGCACATT (SEQ ID NO: 5444)	AATGTGCCATCTGGATCCCTCATCTGGCCTGCAGA (SEQ ID NO: 5445)	0	0	GATGTACAGAGAGCCCAGGGC (SEQ ID NO: 5271)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)

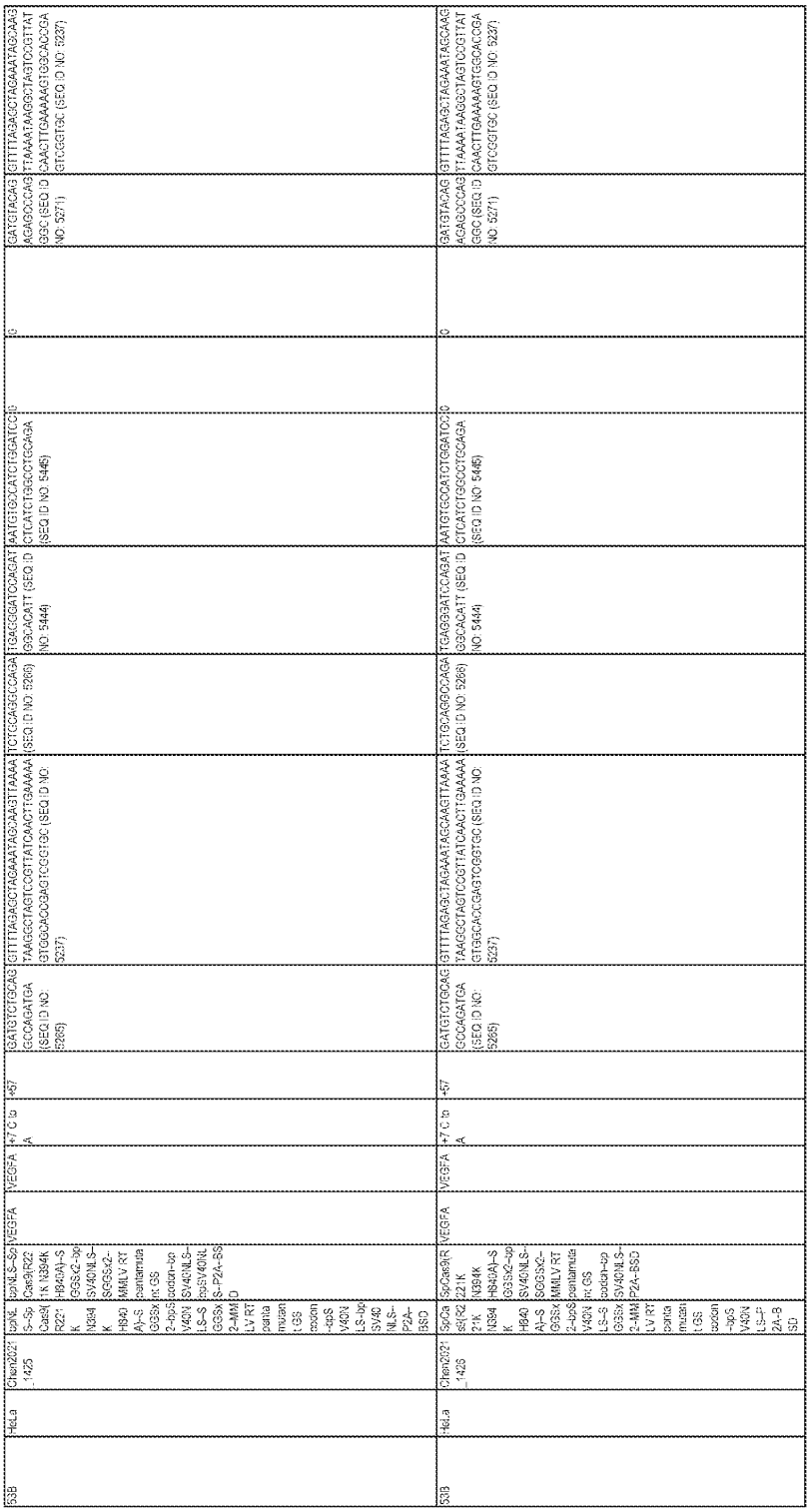
【表４３－１４２】

53B	HeLa		Chen2021.1422	spSV40NLS-SpCas9-2xNLS-SV40NLS-SpCas9 (R221K N394K H840A)-SGGS-XTEN16-SGGS-MMLV RT (D524G E562Q D583N)-SGGS-Sox2-IDS V40N LS--P2A-EBFP	VEGFA +67	VEGFA +7 C to A	+67	GATGTGTGCAGGCCAGAATGA (SEQ ID NO: 5266)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCTGCAGGCCAGAGA (SEQ ID NO: 5266)	TGAGGGATCCACAGAT GGCACATT (SEQ ID NO: 5444)	AATGTGCCATCTGTGATCCC CTCATCTGGCCTGGAGA (SEQ ID NO: 5445)			GATGTACAGGCCAGAGA GGC (SEQ ID NO: 5271)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
53B	HeLa		Chen2021.1422	spSV40NLS-SpCas9-2xNLS-SV40NLS-SpCas9 (R221K N394K H840A)-SGGS-XTEN16-SGGS-MMLV RT (D524G E562Q D583N)-SGGS-Sox2-IDS V40N LS--P2A-EBFP	VEGFA +67	VEGFA +7 C to A	+67	GATGTGTGCAGGCCAGAATGA (SEQ ID NO: 5266)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCTGCAGGCCAGAGA (SEQ ID NO: 5266)	TGAGGGATCCACAGAT GGCACATT (SEQ ID NO: 5444)	AATGTGCCATCTGTGATCCC CTCATCTGGCCTGGAGA (SEQ ID NO: 5445)			GATGTACAGGCCAGAGA GGC (SEQ ID NO: 5271)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)

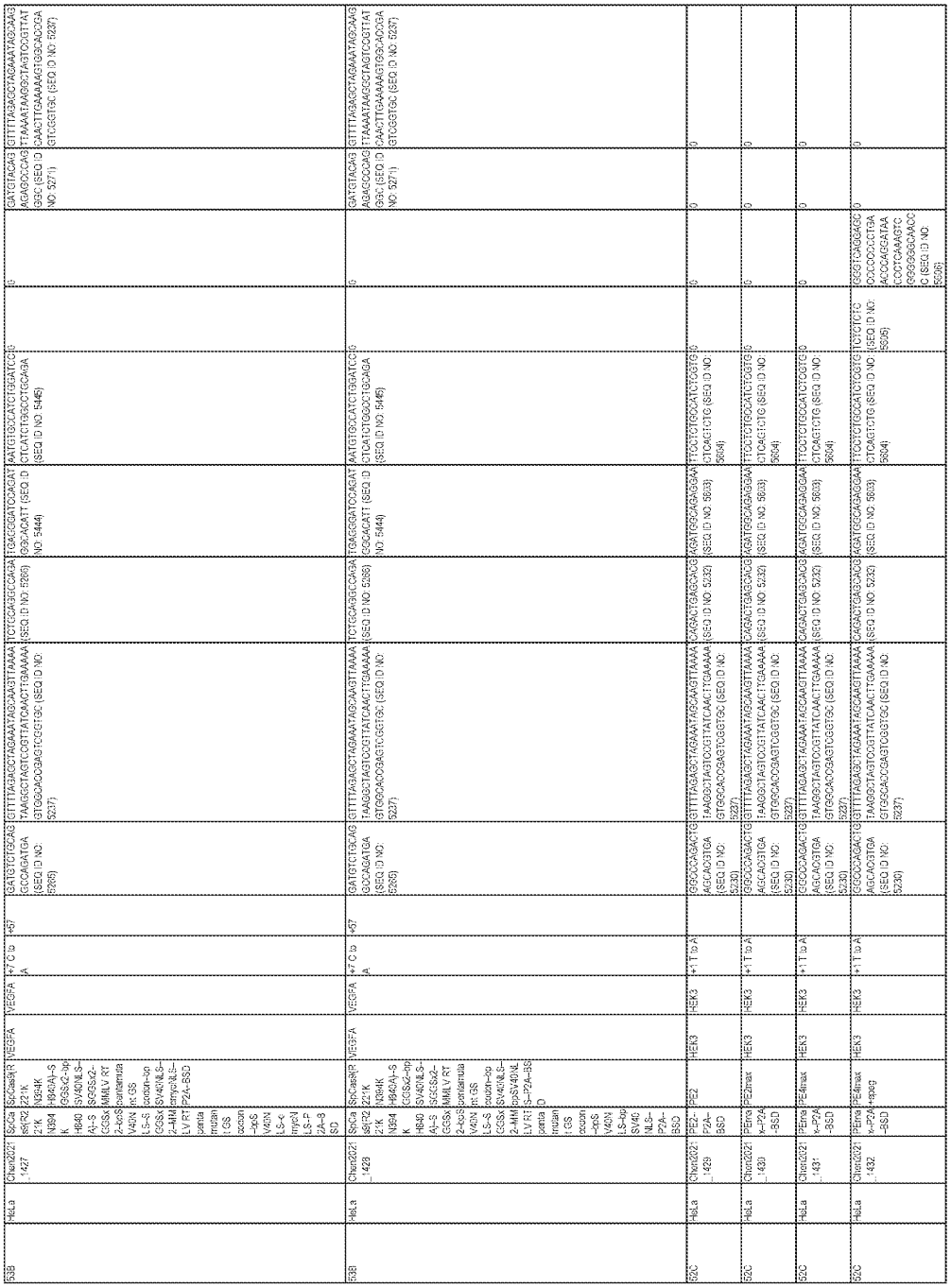
【表４３－１４３】



【表４３－１４４】



【表４３－１４５】



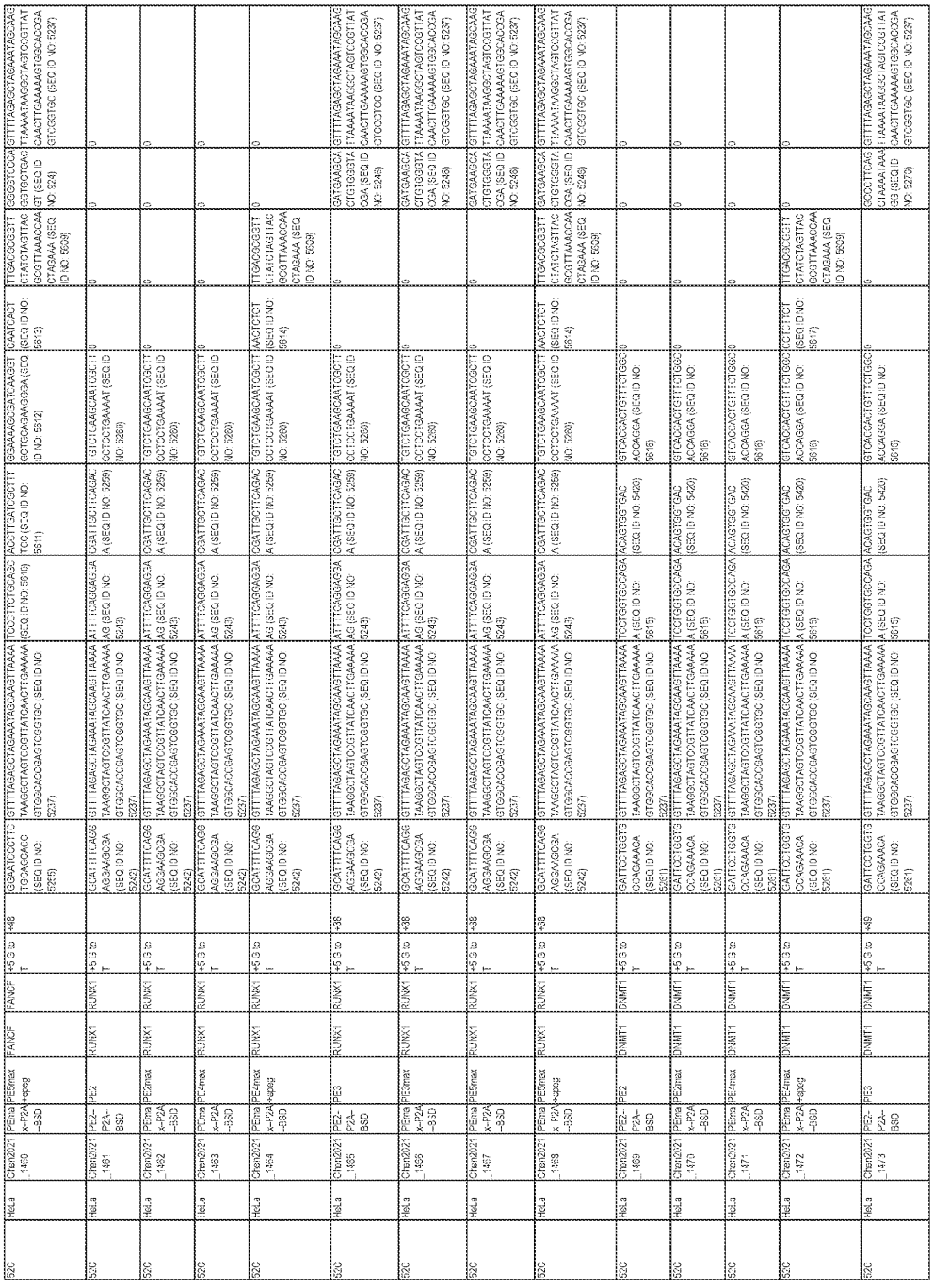
【表４３－１４６】

52C	HeLa	Chen2021_1433	PE2--P2A--BSD	PE3	HEK3	HEK3	+1 T to A	+90	GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	AGATGGCAGAGGAA (SEQ ID NO: 5603)	TTCCTCTGCCATCTCGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5604)	0	0	GTCAACCAGTATCCCGGTGC (SEQ ID NO: 5235)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
52C	HeLa	Chen2021_1434	PEmax--P2A--BSD	PE3max	HEK3	HEK3	+1 T to A	+90	GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	AGATGGCAGAGGAA (SEQ ID NO: 5603)	TTCCTCTGCCATCTCGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5604)	0	0	GTCAACCAGTATCCCGGTGC (SEQ ID NO: 5235)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
52C	HeLa	Chen2021_1435	PEmax--P2A--BSD	PE5max	HEK3	HEK3	+1 T to A	+90	GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	AGATGGCAGAGGAA (SEQ ID NO: 5603)	TTCCTCTGCCATCTCGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5604)	0	0	GTCAACCAGTATCCCGGTGC (SEQ ID NO: 5235)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
52C	HeLa	Chen2021_1436	PEmax--P2A--BSD	PE5max+epeg	HEK3	HEK3	+1 T to A	+90	GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5230)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CAGACTGAGCACG (SEQ ID NO: 5232)	AGATGGCAGAGGAA (SEQ ID NO: 5603)	TTCCTCTGCCATCTCGTGCTCAGTCTG (SEQ ID NO: 5604)	TCTCTCTC (SEQ ID NO: 5605)	GGGTCAGGAGCCCCCCCCCTGAACCCAGGATAACCCTCAAAGTCGGGGGGCAACCC (SEQ ID NO: 5606)	GTCAACCAGTATCCCGGTGC (SEQ ID NO: 5235)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
52C	HeLa	Chen2021_1437	PE2--P2A--BSD	PE2	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0
52C	HeLa	Chen2021_1438	PEmax--P2A--BSD	PE2max	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0
52C	HeLa	Chen2021_1439	PEmax--P2A--BSD	PE4max	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0
52C	HeLa	Chen2021_1440	PEmax--P2A--BSD	PE4max+epeg	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	AACAATCT (SEQ ID NO: 5607)	GGGTCAGGAGCCCCCCCCCTGAACCCAGGATAACCCTCAAAGTCGGGGGGCAACCC (SEQ ID NO: 5606)	0	0
52C	HeLa	Chen2021_1441	PE2--P2A--BSD	PE3	EMX1	EMX1	+5 G to T	+53	GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	GACATCGATGTCCTCCCCAT (SEQ ID NO: 5590)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
52C	HeLa	Chen2021_1442	PEmax--P2A--BSD	PE3max	EMX1	EMX1	+5 G to T	+53	GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	GACATCGATGTCCTCCCCAT (SEQ ID NO: 5590)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
52C	HeLa	Chen2021_1443	PEmax--P2A--BSD	PE5max	EMX1	EMX1	+5 G to T	+53	GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	GACATCGATGTCCTCCCCAT (SEQ ID NO: 5590)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
52C	HeLa	Chen2021_1444	PEmax--P2A--BSD	PE5max+epeg	EMX1	EMX1	+5 G to T	+53	GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	AACAATCT (SEQ ID NO: 5607)	GGGTCAGGAGCCCCCCCCCTGAACCCAGGATAACCCTCAAAGTCGGGGGGCAACCC (SEQ ID NO: 5606)	GACATCGATGTCCTCCCCAT (SEQ ID NO: 5590)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
52C	HeLa	Chen2021_1445	PE2--P2A--BSD	PE2	RNF2	RNF2	+1 C to A		GTCATCTTAGTCATTACCTG (SEQ ID NO: 5251)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTAC (SEQ ID NO: 5252)	ATGAGGTGTTCGTT (SEQ ID NO: 5364)	AACGAACACCTCATGTAATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5365)	0	0	0	0

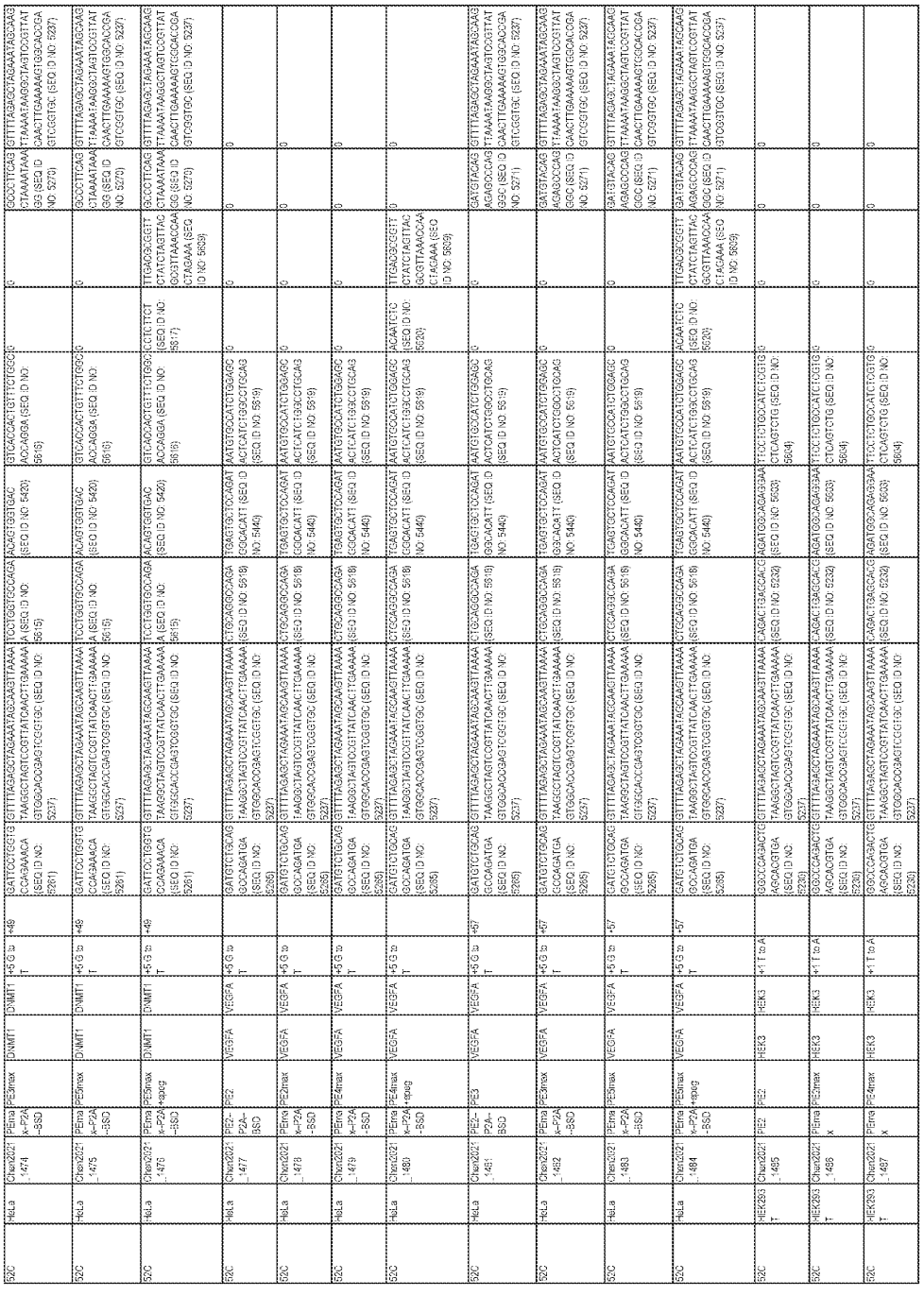
【表４３－１４７】

52C	HeLa	Chen2021_1446	PEmax-P2A-BSD	PE2max	RNF2	RNF2	+1 C to A		GTCATCTTAGTCATTACCTG (SEQ ID NO: 5251)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTAC (SEQ ID NO: 5252)	ATGAGGTGTTCGTT (SEQ ID NO: 5364)	AACGAACACCTCATGTAATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5365)	0	0	0	0
52C	HeLa	Chen2021_1447	PEmax-P2A-BSD	PE4max	RNF2	RNF2	+1 C to A		GTCATCTTAGTCATTACCTG (SEQ ID NO: 5251)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTAC (SEQ ID NO: 5252)	ATGAGGTGTTCGTT (SEQ ID NO: 5364)	AACGAACACCTCATGTAATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5365)	0	0	0	0
52C	HeLa	Chen2021_1448	PEmax-P2A-BSD	PE4max+epeg	RNF2	RNF2	+1 C to A		GTCATCTTAGTCATTACCTG (SEQ ID NO: 5251)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTAC (SEQ ID NO: 5252)	ATGAGGTGTTCGTT (SEQ ID NO: 5364)	AACGAACACCTCATGTAATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5365)	TCATCTCT (SEQ ID NO: 5608)	TTGACGCGGTTCTATCTAGTTACGCGTTAAACCAACTAGAAA (SEQ ID NO: 5609)	0	0
52C	HeLa	Chen2021_1449	PE2-P2A-BSD	PE3	RNF2	RNF2	+1 C to A	+41	GTCATCTTAGTCATTACCTG (SEQ ID NO: 5251)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTAC (SEQ ID NO: 5252)	ATGAGGTGTTCGTT (SEQ ID NO: 5364)	AACGAACACCTCATGTAATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5365)	0	0	GTCAACCATTAAGCAAAACAT (SEQ ID NO: 5269)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
52C	HeLa	Chen2021_1450	PEmax-P2A-BSD	PE3max	RNF2	RNF2	+1 C to A	+41	GTCATCTTAGTCATTACCTG (SEQ ID NO: 5251)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTAC (SEQ ID NO: 5252)	ATGAGGTGTTCGTT (SEQ ID NO: 5364)	AACGAACACCTCATGTAATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5365)	0	0	GTCAACCATTAAGCAAAACAT (SEQ ID NO: 5269)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
52C	HeLa	Chen2021_1451	PEmax-P2A-BSD	PE5max	RNF2	RNF2	+1 C to A	+41	GTCATCTTAGTCATTACCTG (SEQ ID NO: 5251)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTAC (SEQ ID NO: 5252)	ATGAGGTGTTCGTT (SEQ ID NO: 5364)	AACGAACACCTCATGTAATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5365)	0	0	GTCAACCATTAAGCAAAACAT (SEQ ID NO: 5269)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
52C	HeLa	Chen2021_1452	PEmax-P2A-BSD	PE5max+epeg	RNF2	RNF2	+1 C to A	+41	GTCATCTTAGTCATTACCTG (SEQ ID NO: 5251)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTAC (SEQ ID NO: 5252)	ATGAGGTGTTCGTT (SEQ ID NO: 5364)	AACGAACACCTCATGTAATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5365)	TCATCTCT (SEQ ID NO: 5608)	TTGACGCGGTTCTATCTAGTTACGCGTTAAACCAACTAGAAA (SEQ ID NO: 5609)	GTCAACCATTAAGCAAAACAT (SEQ ID NO: 5269)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
52C	HeLa	Chen2021_1453	PE2-P2A-BSD	PE2	FANCF	FANCF	+5 G to T		GGAATCCCTTCTGCAGCACC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCCTTCTGCAGC (SEQ ID NO: 5610)	ACCTTGATCGCTTTTCC (SEQ ID NO: 5611)	GGAAAAGCGATCAAGGTGCTGCAGAAGGGA (SEQ ID NO: 5612)	0	0	0	0
52C	HeLa	Chen2021_1454	PEmax-P2A-BSD	PE2max	FANCF	FANCF	+5 G to T		GGAATCCCTTCTGCAGCACC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCCTTCTGCAGC (SEQ ID NO: 5610)	ACCTTGATCGCTTTTCC (SEQ ID NO: 5611)	GGAAAAGCGATCAAGGTGCTGCAGAAGGGA (SEQ ID NO: 5612)	0	0	0	0
52C	HeLa	Chen2021_1455	PEmax-P2A-BSD	PE4max	FANCF	FANCF	+5 G to T		GGAATCCCTTCTGCAGCACC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCCTTCTGCAGC (SEQ ID NO: 5610)	ACCTTGATCGCTTTTCC (SEQ ID NO: 5611)	GGAAAAGCGATCAAGGTGCTGCAGAAGGGA (SEQ ID NO: 5612)	0	0	0	0
52C	HeLa	Chen2021_1456	PEmax-P2A-BSD	PE4max+epeg	FANCF	FANCF	+5 G to T		GGAATCCCTTCTGCAGCACC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCCTTCTGCAGC (SEQ ID NO: 5610)	ACCTTGATCGCTTTTCC (SEQ ID NO: 5611)	GGAAAAGCGATCAAGGTGCTGCAGAAGGGA (SEQ ID NO: 5612)	CAATCACT (SEQ ID NO: 5613)	TTGACGCGGTTCTATCTAGTTACGCGTTAAACCAACTAGAAA (SEQ ID NO: 5609)	0	0
52C	HeLa	Chen2021_1457	PE2-P2A-BSD	PE3	FANCF	FANCF	+5 G to T	+48	GGAATCCCTTCTGCAGCACC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCCTTCTGCAGC (SEQ ID NO: 5610)	ACCTTGATCGCTTTTCC (SEQ ID NO: 5611)	GGAAAAGCGATCAAGGTGCTGCAGAAGGGA (SEQ ID NO: 5612)	0	0	GGGGTCCCAGGTGCTGACGT (SEQ ID NO: 924)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
52C	HeLa	Chen2021_1458	PEmax-P2A-BSD	PE3max	FANCF	FANCF	+5 G to T	+48	GGAATCCCTTCTGCAGCACC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCCTTCTGCAGC (SEQ ID NO: 5610)	ACCTTGATCGCTTTTCC (SEQ ID NO: 5611)	GGAAAAGCGATCAAGGTGCTGCAGAAGGGA (SEQ ID NO: 5612)	0	0	GGGGTCCCAGGTGCTGACGT (SEQ ID NO: 924)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
52C	HeLa	Chen2021_1459	PEmax-P2A-BSD	PE5max	FANCF	FANCF	+5 G to T	+48	GGAATCCCTTCTGCAGCACC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCCTTCTGCAGC (SEQ ID NO: 5610)	ACCTTGATCGCTTTTCC (SEQ ID NO: 5611)	GGAAAAGCGATCAAGGTGCTGCAGAAGGGA (SEQ ID NO: 5612)	0	0	GGGGTCCCAGGTGCTGACGT (SEQ ID NO: 924)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)

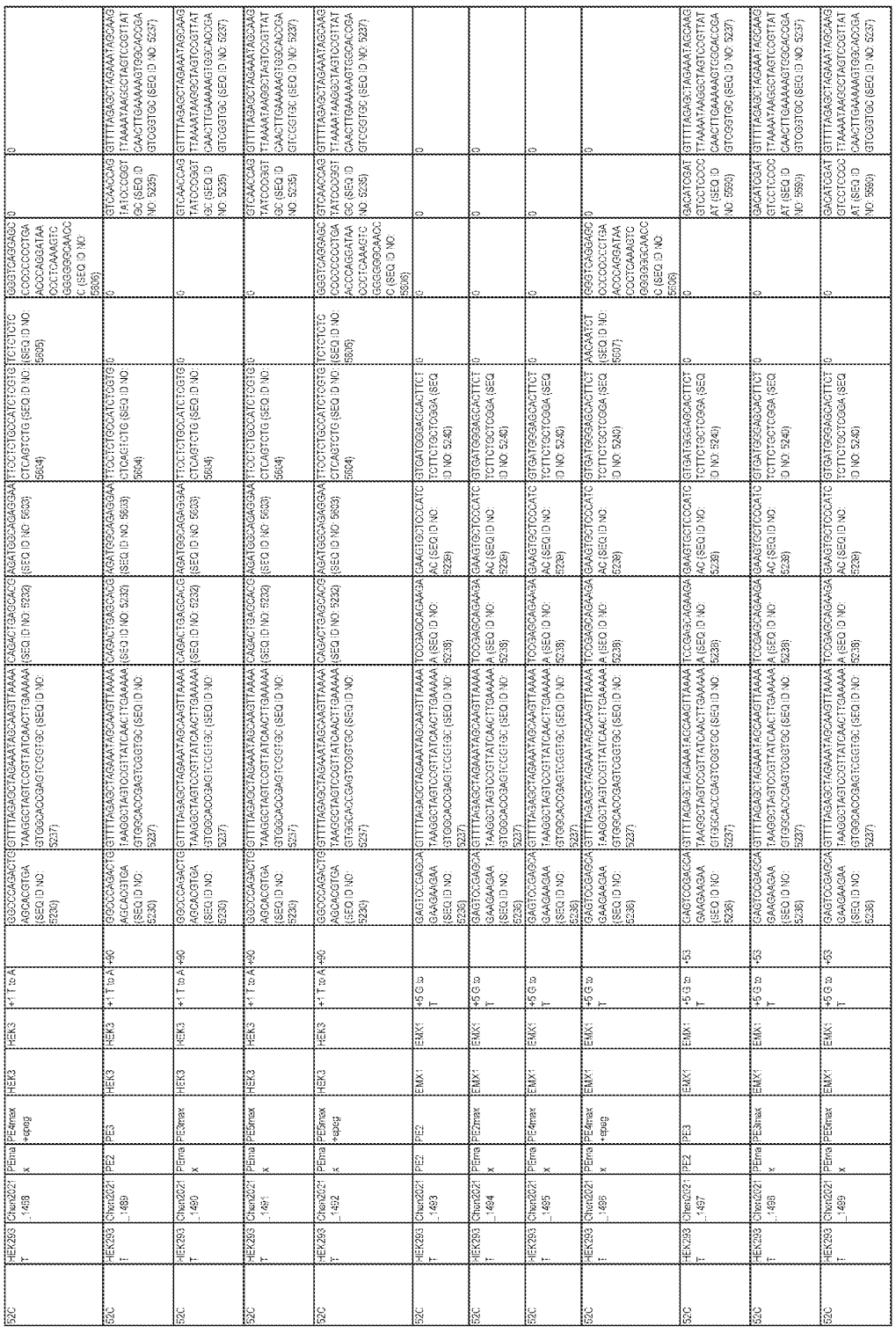
【表４３－１４８】



【表４３－１４９】



【表４３－１５０】



S2C	HEK293T	Chen2021_1498	PEmax	PE4max +epeg	HEK3	HEK3	+1 T to A	+90	GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5232)	AGATGGCAGAGGAAA (SEQ ID NO: 5633)	TTCCTCTGCCATCTCGTGG TCAGTCTG (SEQ ID NO: 5604)	TTCTCTCTC (SEQ ID NO: 5605)	0	GTCAACCAG (SEQ ID NO: 5235)	0	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
S2C	HEK293T	Chen2021_1499	PE2	PE3	HEK3	HEK3	+1 T to A	+90	GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5232)	AGATGGCAGAGGAAA (SEQ ID NO: 5633)	TTCCTCTGCCATCTCGTGG TCAGTCTG (SEQ ID NO: 5604)	TTCTCTCTC (SEQ ID NO: 5605)	0	GTCAACCAG (SEQ ID NO: 5235)	0	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
S2C	HEK293T	Chen2021_1500	PEmax	PE3max	HEK3	HEK3	+1 T to A	+90	GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5232)	AGATGGCAGAGGAAA (SEQ ID NO: 5633)	TTCCTCTGCCATCTCGTGG TCAGTCTG (SEQ ID NO: 5604)	TTCTCTCTC (SEQ ID NO: 5605)	0	GTCAACCAG (SEQ ID NO: 5235)	0	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
S2C	HEK293T	Chen2021_1501	PEmax	PE5max +epeg	HEK3	HEK3	+1 T to A	+90	GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5232)	AGATGGCAGAGGAAA (SEQ ID NO: 5633)	TTCCTCTGCCATCTCGTGG TCAGTCTG (SEQ ID NO: 5604)	TTCTCTCTC (SEQ ID NO: 5605)	0	GTCAACCAG (SEQ ID NO: 5235)	0	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
S2C	HEK293T	Chen2021_1502	PEmax	PE5max +epeg	HEK3	HEK3	+1 T to A	+90	GGCCCAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CAGACTGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5232)	AGATGGCAGAGGAAA (SEQ ID NO: 5633)	TTCCTCTGCCATCTCGTGG TCAGTCTG (SEQ ID NO: 5604)	TTCTCTCTC (SEQ ID NO: 5605)	GGGTCAGGAGCACGTGA (SEQ ID NO: 5606)	GTCAACCAG (SEQ ID NO: 5235)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)					
S2C	HEK293T	Chen2021_1503	PE2	PE2	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5239)	CAAGTGGTCCCATCTGTCA CAC (SEQ ID NO: 5228)	GTGATGGGAGCAGCTTCT TCTTCTGCTCCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0					
S2C	HEK293T	Chen2021_1504	PEmax	PE2max	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5239)	CAAGTGGTCCCATCTGTCA CAC (SEQ ID NO: 5228)	GTGATGGGAGCAGCTTCT TCTTCTGCTCCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0					
S2C	HEK293T	Chen2021_1505	PEmax	PE4max	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5239)	GAAGTGGTCCCATCTGTCA CAC (SEQ ID NO: 5228)	GTGATGGGAGCAGCTTCT TCTTCTGCTCCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	0	0					
S2C	HEK293T	Chen2021_1506	PEmax	PE4max +epeg	EMX1	EMX1	+5 G to T		GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5239)	GAAGTGGTCCCATCTGTCA CAC (SEQ ID NO: 5228)	GTGATGGGAGCAGCTTCT TCTTCTGCTCCGGA (SEQ ID NO: 5240)	AACAATGT (SEQ ID NO: 5697)	0	GAGCATCGAT (SEQ ID NO: 5699)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)					
S2C	HEK293T	Chen2021_1497	PE2	PE3	EMX1	EMX1	+5 G to T	+53	GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5239)	GAAGTGGTCCCATCTGTCA CAC (SEQ ID NO: 5228)	GTGATGGGAGCAGCTTCT TCTTCTGCTCCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	GAGCATCGAT (SEQ ID NO: 5699)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)					
S2C	HEK293T	Chen2021_1498	PEmax	PE3max	EMX1	EMX1	+5 G to T	+53	GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5239)	GAAGTGGTCCCATCTGTCA CAC (SEQ ID NO: 5228)	GTGATGGGAGCAGCTTCT TCTTCTGCTCCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	GAGCATCGAT (SEQ ID NO: 5699)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)					
S2C	HEK293T	Chen2021_1499	PEmax	PE5max	EMX1	EMX1	+5 G to T	+53	GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5239)	GAAGTGGTCCCATCTGTCA CAC (SEQ ID NO: 5228)	GTGATGGGAGCAGCTTCT TCTTCTGCTCCGGA (SEQ ID NO: 5240)	0	0	GAGCATCGAT (SEQ ID NO: 5699)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)					

10

20

30

40

50

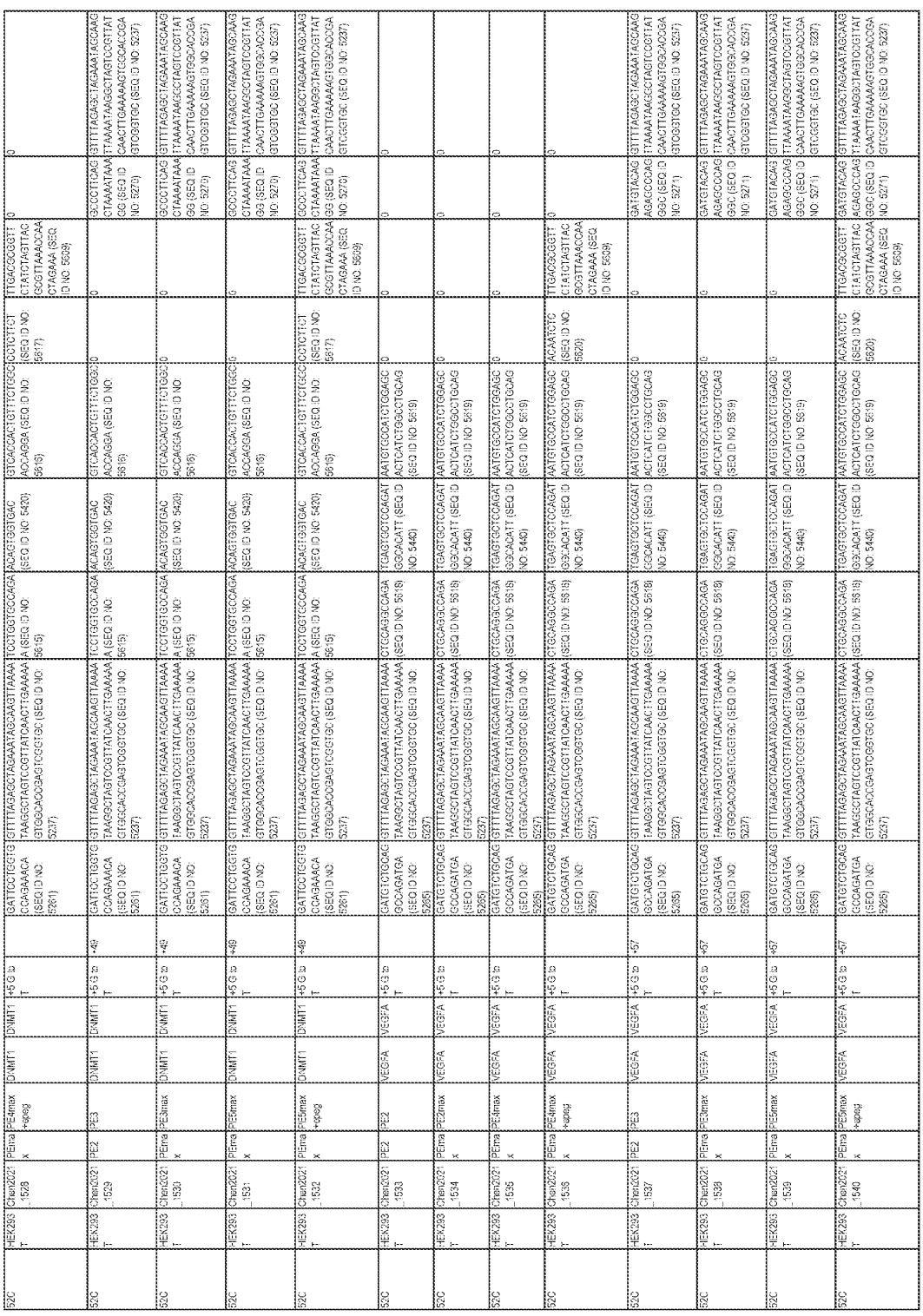
【表４３－１５１】

52C	HEK293T	Chen2021_1500	PEmax	PE5max +epeg	EMX1	EMX1	+5 G to T	+53	GAGTCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 5236)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCGAGCAGAAGAA (SEQ ID NO: 5238)	GAAGTGCTCCCATCAC (SEQ ID NO: 5239)	GTGATGGGAGCACTTCTTCTTCTGCTCGGA (SEQ ID NO: 5240)	AACAATCT (SEQ ID NO: 5607)	GGGTCAGGAGCCCCCCCCCTGAACCCAGGATAACCCTCAAAGTCGGGGGGCAACCC (SEQ ID NO: 5606)	GACATCGATGTCCTCCCCAT (SEQ ID NO: 5590)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
52C	HEK293T	Chen2021_1501	PE2	PE2	RNF2	RNF2	+1 C to A		GTCATCTTAGTCATTACCTG (SEQ ID NO: 5251)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTAC (SEQ ID NO: 5252)	ATGAGGTGTTCGTT (SEQ ID NO: 5364)	AACGAACACCTCATGTAATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5365)	0	0	0	0
52C	HEK293T	Chen2021_1502	PEmax	PE2max	RNF2	RNF2	+1 C to A		GTCATCTTAGTCATTACCTG (SEQ ID NO: 5251)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTAC (SEQ ID NO: 5252)	ATGAGGTGTTCGTT (SEQ ID NO: 5364)	AACGAACACCTCATGTAATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5365)	0	0	0	0
52C	HEK293T	Chen2021_1503	PEmax	PE4max	RNF2	RNF2	+1 C to A		GTCATCTTAGTCATTACCTG (SEQ ID NO: 5251)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTAC (SEQ ID NO: 5252)	ATGAGGTGTTCGTT (SEQ ID NO: 5364)	AACGAACACCTCATGTAATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5365)	0	0	0	0
52C	HEK293T	Chen2021_1504	PEmax	PE4max +epeg	RNF2	RNF2	+1 C to A		GTCATCTTAGTCATTACCTG (SEQ ID NO: 5251)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTAC (SEQ ID NO: 5252)	ATGAGGTGTTCGTT (SEQ ID NO: 5364)	AACGAACACCTCATGTAATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5365)	TCATCTCT (SEQ ID NO: 5608)	TTGACGCGGTTCTATCTAGTTACGCGTTAAACCAACTAGAAA (SEQ ID NO: 5609)	0	0
52C	HEK293T	Chen2021_1505	PE2	PE3	RNF2	RNF2	+1 C to A	+41	GTCATCTTAGTCATTACCTG (SEQ ID NO: 5251)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTAC (SEQ ID NO: 5252)	ATGAGGTGTTCGTT (SEQ ID NO: 5364)	AACGAACACCTCATGTAATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5365)	0	0	GTCAACCATTAAGCAAAACAT (SEQ ID NO: 5269)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
52C	HEK293T	Chen2021_1506	PEmax	PE3max	RNF2	RNF2	+1 C to A	+41	GTCATCTTAGTCATTACCTG (SEQ ID NO: 5251)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTAC (SEQ ID NO: 5252)	ATGAGGTGTTCGTT (SEQ ID NO: 5364)	AACGAACACCTCATGTAATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5365)	0	0	GTCAACCATTAAGCAAAACAT (SEQ ID NO: 5269)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
52C	HEK293T	Chen2021_1507	PEmax	PE5max	RNF2	RNF2	+1 C to A	+41	GTCATCTTAGTCATTACCTG (SEQ ID NO: 5251)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTAC (SEQ ID NO: 5252)	ATGAGGTGTTCGTT (SEQ ID NO: 5364)	AACGAACACCTCATGTAATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5365)	0	0	GTCAACCATTAAGCAAAACAT (SEQ ID NO: 5269)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
52C	HEK293T	Chen2021_1508	PEmax	PE5max +epeg	RNF2	RNF2	+1 C to A	+41	GTCATCTTAGTCATTACCTG (SEQ ID NO: 5251)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CATCTTAGTCATTAC (SEQ ID NO: 5252)	ATGAGGTGTTCGTT (SEQ ID NO: 5364)	AACGAACACCTCATGTAATGACTAAGATG (SEQ ID NO: 5365)	TCATCTCT (SEQ ID NO: 5608)	TTGACGCGGTTCTATCTAGTTACGCGTTAAACCAACTAGAAA (SEQ ID NO: 5609)	GTCAACCATTAAGCAAAACAT (SEQ ID NO: 5269)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
52C	HEK293T	Chen2021_1509	PE2	PE2	FANCF	FANCF	+5 G to T		GGAATCCCTTCTGCAGCACC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCCTTCTGCAGC (SEQ ID NO: 5610)	ACCTTGATCGCTTTTCC (SEQ ID NO: 5611)	GGAAAAGCGATCAAGGTGCTGCAGAAGGGA (SEQ ID NO: 5612)	0	0	0	0
52C	HEK293T	Chen2021_1510	PEmax	PE2max	FANCF	FANCF	+5 G to T		GGAATCCCTTCTGCAGCACC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCCTTCTGCAGC (SEQ ID NO: 5610)	ACCTTGATCGCTTTTCC (SEQ ID NO: 5611)	GGAAAAGCGATCAAGGTGCTGCAGAAGGGA (SEQ ID NO: 5612)	0	0	0	0
52C	HEK293T	Chen2021_1511	PEmax	PE4max	FANCF	FANCF	+5 G to T		GGAATCCCTTCTGCAGCACC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCCTTCTGCAGC (SEQ ID NO: 5610)	ACCTTGATCGCTTTTCC (SEQ ID NO: 5611)	GGAAAAGCGATCAAGGTGCTGCAGAAGGGA (SEQ ID NO: 5612)	0	0	0	0
52C	HEK293T	Chen2021_1512	PEmax	PE4max +epeg	FANCF	FANCF	+5 G to T		GGAATCCCTTCTGCAGCACC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCCTTCTGCAGC (SEQ ID NO: 5610)	ACCTTGATCGCTTTTCC (SEQ ID NO: 5611)	GGAAAAGCGATCAAGGTGCTGCAGAAGGGA (SEQ ID NO: 5612)	CAATCACT (SEQ ID NO: 5613)	TTGACGCGGTTCTATCTAGTTACGCGTTAAACCAACTAGAAA (SEQ ID NO: 5609)	0	0
52C	HEK293T	Chen2021_1513	PE2	PE3	FANCF	FANCF	+5 G to T	+48	GGAATCCCTTCTGCAGCACC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCCTTCTGCAGC (SEQ ID NO: 5610)	ACCTTGATCGCTTTTCC (SEQ ID NO: 5611)	GGAAAAGCGATCAAGGTGCTGCAGAAGGGA (SEQ ID NO: 5612)	0	0	GGGGTCCCAGGTGCTGACGT (SEQ ID NO: 924)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)

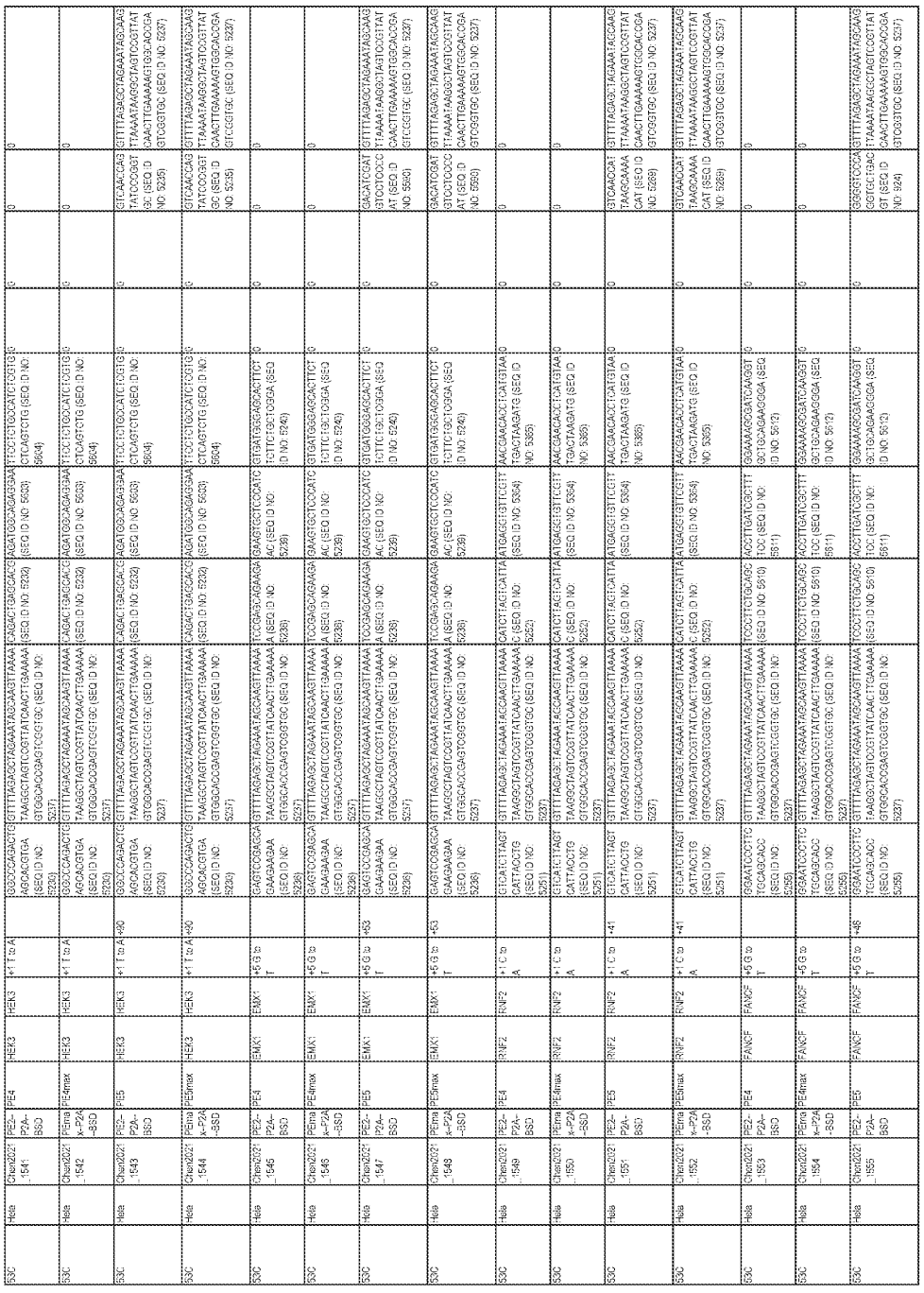
【表４３－１５２】

52C	HEK293T	Chen2021_1514	PEmax	PE3max	FANCF	FANCF	+5 G to T	+48	GGAATCCCTTCTGCAGCACC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCCTTCTGCAGC (SEQ ID NO: 5610)	ACCTTGATCGCTTTTCC (SEQ ID NO: 5611)	GGAAAAGCGATCAAGGTGCTGCAGAAGGGA (SEQ ID NO: 5612)	0	0	GGGGTCCCAGGTGCTGACGT (SEQ ID NO: 924)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
52C	HEK293T	Chen2021_1515	PEmax	PE5max	FANCF	FANCF	+5 G to T	+48	GGAATCCCTTCTGCAGCACC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCCTTCTGCAGC (SEQ ID NO: 5610)	ACCTTGATCGCTTTTCC (SEQ ID NO: 5611)	GGAAAAGCGATCAAGGTGCTGCAGAAGGGA (SEQ ID NO: 5612)	0	0	GGGGTCCCAGGTGCTGACGT (SEQ ID NO: 924)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
52C	HEK293T	Chen2021_1516	PEmax	PE5max +epeg	FANCF	FANCF	+5 G to T	+48	GGAATCCCTTCTGCAGCACC (SEQ ID NO: 5255)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCCTTCTGCAGC (SEQ ID NO: 5610)	ACCTTGATCGCTTTTCC (SEQ ID NO: 5611)	GGAAAAGCGATCAAGGTGCTGCAGAAGGGA (SEQ ID NO: 5612)	CAATCACT (SEQ ID NO: 5613)	TTGACGCGGTTCTATCTAGTTACGCGTTAAACCAACTAGAAA (SEQ ID NO: 5609)	GGGGTCCCAGGTGCTGACGT (SEQ ID NO: 924)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
52C	HEK293T	Chen2021_1517	PE2	PE2	RUNX1	RUNX1	+5 G to T		GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGATTGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5259)	TGTCTGAAGCAATCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5260)	0	0	0	0
52C	HEK293T	Chen2021_1518	PEmax	PE2max	RUNX1	RUNX1	+5 G to T		GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGATTGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5259)	TGTCTGAAGCAATCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5260)	0	0	0	0
52C	HEK293T	Chen2021_1519	PEmax	PE4max	RUNX1	RUNX1	+5 G to T		GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGATTGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5259)	TGTCTGAAGCAATCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5260)	0	0	0	0
52C	HEK293T	Chen2021_1520	PEmax	PE4max +epeg	RUNX1	RUNX1	+5 G to T		GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGATTGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5259)	TGTCTGAAGCAATCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5260)	AACTCTCT (SEQ ID NO: 5614)	TTGACGCGGTTCTATCTAGTTACGCGTTAAACCAACTAGAAA (SEQ ID NO: 5609)	0	0
52C	HEK293T	Chen2021_1521	PE2	PE3	RUNX1	RUNX1	+5 G to T	+38	GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGATTGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5259)	TGTCTGAAGCAATCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5260)	0	0	GATGAAGCACTGTGGGTACGA (SEQ ID NO: 5246)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
52C	HEK293T	Chen2021_1522	PEmax	PE3max	RUNX1	RUNX1	+5 G to T	+38	GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGATTGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5259)	TGTCTGAAGCAATCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5260)	0	0	GATGAAGCACTGTGGGTACGA (SEQ ID NO: 5246)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
52C	HEK293T	Chen2021_1523	PEmax	PE5max	RUNX1	RUNX1	+5 G to T	+38	GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGATTGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5259)	TGTCTGAAGCAATCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5260)	0	0	GATGAAGCACTGTGGGTACGA (SEQ ID NO: 5246)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
52C	HEK293T	Chen2021_1524	PEmax	PE5max +epeg	RUNX1	RUNX1	+5 G to T	+38	GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGATTGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5259)	TGTCTGAAGCAATCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5260)	AACTCTCT (SEQ ID NO: 5614)	TTGACGCGGTTCTATCTAGTTACGCGTTAAACCAACTAGAAA (SEQ ID NO: 5609)	GATGAAGCACTGTGGGTACGA (SEQ ID NO: 5246)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
52C	HEK293T	Chen2021_1525	PE2	PE2	DNMT1	DNMT1	+5 G to T		GATTCCTGGTGCCAGAAACA (SEQ ID NO: 5261)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCTGGTGCCAGAA (SEQ ID NO: 5615)	ACAGTGGTGAC (SEQ ID NO: 5420)	GTCACCACTGTTTCTGGCACCAGGA (SEQ ID NO: 5616)	0	0	0	0
52C	HEK293T	Chen2021_1526	PEmax	PE2max	DNMT1	DNMT1	+5 G to T		GATTCCTGGTGCCAGAAACA (SEQ ID NO: 5261)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCTGGTGCCAGAA (SEQ ID NO: 5615)	ACAGTGGTGAC (SEQ ID NO: 5420)	GTCACCACTGTTTCTGGCACCAGGA (SEQ ID NO: 5616)	0	0	0	0
52C	HEK293T	Chen2021_1527	PEmax	PE4max	DNMT1	DNMT1	+5 G to T		GATTCCTGGTGCCAGAAACA (SEQ ID NO: 5261)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCTGGTGCCAGAA (SEQ ID NO: 5615)	ACAGTGGTGAC (SEQ ID NO: 5420)	GTCACCACTGTTTCTGGCACCAGGA (SEQ ID NO: 5616)	0	0	0	0

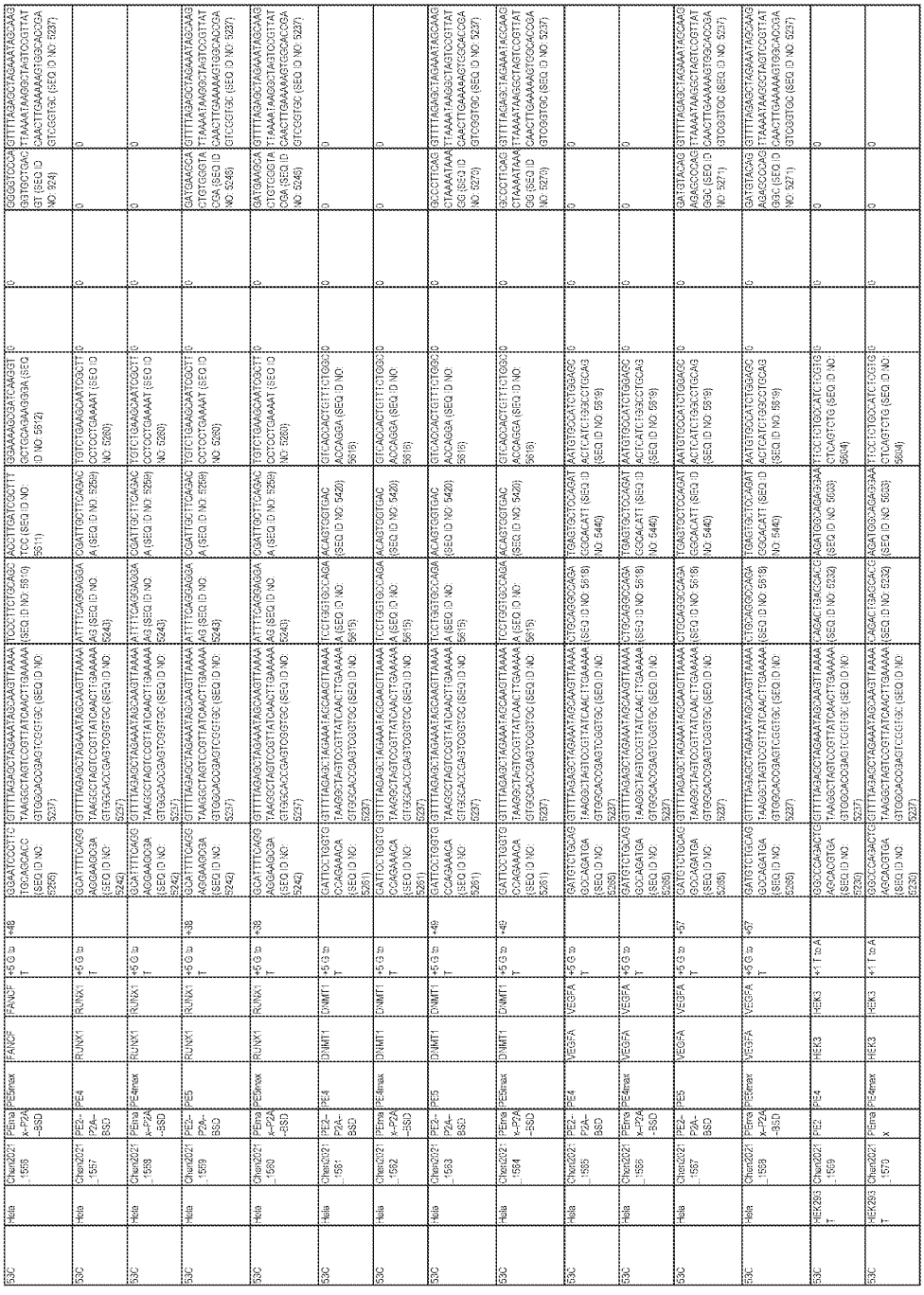
【表４３－１５３】



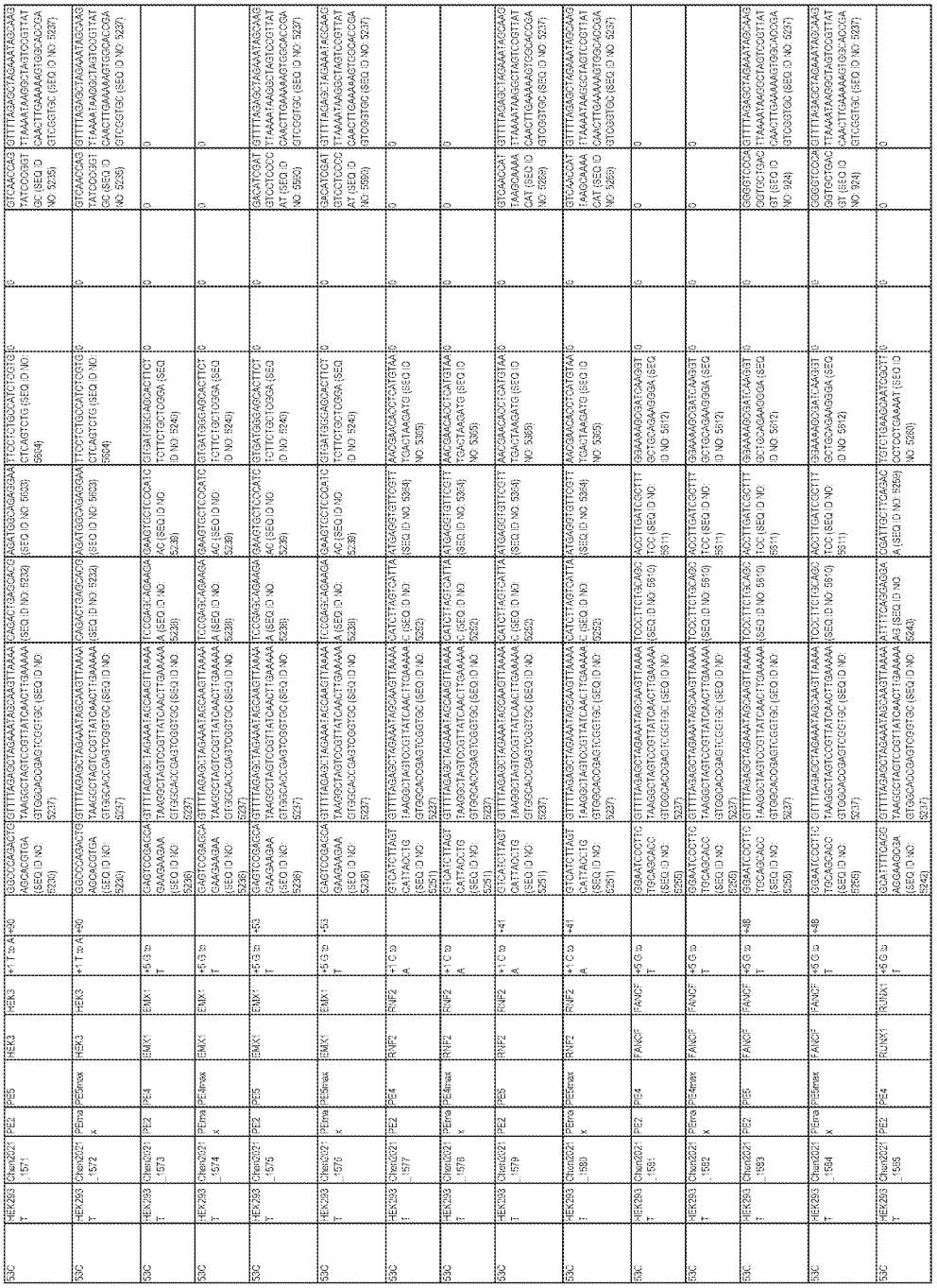
【表４３－１５４】



【表４３－１５５】



【表４３－１５６】



【表４３－１５７】

53C	HEK293T	Chen2021_1586	PEmax	PE4max	RUNX1	RUNX1	+5 G to T		GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGATTGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5259)	TGTCTGAAGCAATCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5260)	0	0	0	0
53C	HEK293T	Chen2021_1587	PE2	PE5	RUNX1	RUNX1	+5 G to T	+38	GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGATTGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5259)	TGTCTGAAGCAATCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5260)	0	0	GATGAAGCACTGTGGGTACGA (SEQ ID NO: 5246)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
53C	HEK293T	Chen2021_1588	PEmax	PE5max	RUNX1	RUNX1	+5 G to T	+38	GCATTTTCAGGAGGAAGCGA (SEQ ID NO: 5242)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ATTTTCAGGAGGAAG (SEQ ID NO: 5243)	CGATTGCTTCAGACA (SEQ ID NO: 5259)	TGTCTGAAGCAATCGCTTCCTCCTGAAAAT (SEQ ID NO: 5260)	0	0	GATGAAGCACTGTGGGTACGA (SEQ ID NO: 5246)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
53C	HEK293T	Chen2021_1589	PE2	PE4	DNMT1	DNMT1	+5 G to T		GATTCCTGGTGCCAGAAACA (SEQ ID NO: 5261)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCTGGTGCCAGAA (SEQ ID NO: 5615)	ACAGTGGTGAC (SEQ ID NO: 5420)	GTCACCACTGTTTCTGGCACCAGGA (SEQ ID NO: 5616)	0	0	0	0
53C	HEK293T	Chen2021_1590	PEmax	PE4max	DNMT1	DNMT1	+5 G to T		GATTCCTGGTGCCAGAAACA (SEQ ID NO: 5261)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCTGGTGCCAGAA (SEQ ID NO: 5615)	ACAGTGGTGAC (SEQ ID NO: 5420)	GTCACCACTGTTTCTGGCACCAGGA (SEQ ID NO: 5616)	0	0	0	0
53C	HEK293T	Chen2021_1591	PE2	PE5	DNMT1	DNMT1	+5 G to T	+49	GATTCCTGGTGCCAGAAACA (SEQ ID NO: 5261)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCTGGTGCCAGAA (SEQ ID NO: 5615)	ACAGTGGTGAC (SEQ ID NO: 5420)	GTCACCACTGTTTCTGGCACCAGGA (SEQ ID NO: 5616)	0	0	GCCCTTCAGCTAAAATAAAGG (SEQ ID NO: 5270)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
53C	HEK293T	Chen2021_1592	PEmax	PE5max	DNMT1	DNMT1	+5 G to T	+49	GATTCCTGGTGCCAGAAACA (SEQ ID NO: 5261)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TCCTGGTGCCAGAA (SEQ ID NO: 5615)	ACAGTGGTGAC (SEQ ID NO: 5420)	GTCACCACTGTTTCTGGCACCAGGA (SEQ ID NO: 5616)	0	0	GCCCTTCAGCTAAAATAAAGG (SEQ ID NO: 5270)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
53C	HEK293T	Chen2021_1593	PE2	PE4	VEGFA	VEGFA	+5 G to T		GATGTCTGCAGGCCAGATGA (SEQ ID NO: 5265)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CTGCAGGCCAGA (SEQ ID NO: 5618)	TGAGTGCTCCAGATGGCACATT (SEQ ID NO: 5440)	AATGTGCCATCTGGAGCACTCATCTGGCCTGCAG (SEQ ID NO: 5619)	0	0	0	0
53C	HEK293T	Chen2021_1594	PEmax	PE4max	VEGFA	VEGFA	+5 G to T		GATGTCTGCAGGCCAGATGA (SEQ ID NO: 5265)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CTGCAGGCCAGA (SEQ ID NO: 5618)	TGAGTGCTCCAGATGGCACATT (SEQ ID NO: 5440)	AATGTGCCATCTGGAGCACTCATCTGGCCTGCAG (SEQ ID NO: 5619)	0	0	0	0
53C	HEK293T	Chen2021_1595	PE2	PE5	VEGFA	VEGFA	+5 G to T	+57	GATGTCTGCAGGCCAGATGA (SEQ ID NO: 5265)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CTGCAGGCCAGA (SEQ ID NO: 5618)	TGAGTGCTCCAGATGGCACATT (SEQ ID NO: 5440)	AATGTGCCATCTGGAGCACTCATCTGGCCTGCAG (SEQ ID NO: 5619)	0	0	GATGTACAGAGAGCCCAGGGC (SEQ ID NO: 5271)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
53C	HEK293T	Chen2021_1596	PEmax	PE5max	VEGFA	VEGFA	+5 G to T	+57	GATGTCTGCAGGCCAGATGA (SEQ ID NO: 5265)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	CTGCAGGCCAGA (SEQ ID NO: 5618)	TGAGTGCTCCAGATGGCACATT (SEQ ID NO: 5440)	AATGTGCCATCTGGAGCACTCATCTGGCCTGCAG (SEQ ID NO: 5619)	0	0	GATGTACAGAGAGCCCAGGGC (SEQ ID NO: 5271)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
52D	Hela	Chen2021_1597	PE2-P2A-BSD	PE2	HBB	HBB	+5 G to A		GCATGGTGCACCTGACTCCTG (SEQ ID NO: 5621)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	GTGCACCTGACTC (SEQ ID NO: 5622)	CTGAAGAGAAGTCT (SEQ ID NO. 5623)	AGACTTCTCTTCAGGAGTCAGGTGCAC (SEQ ID NO: 5624)	AACTCTCT (SEQ ID NO: 5614)	CGCGGTTCTATCTAGTTACGCGTTAAACCAACTAGAA (SEQ ID NO: 5625)	0	0
52D	Hela	Chen2021_1598	PEmax-P2A-BSD	PE2max	HBB	HBB	+5 G to A		GCATGGTGCACCTGACTCCTG (SEQ ID NO: 5621)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	GTGCACCTGACTC (SEQ ID NO: 5622)	CTGAAGAGAAGTCT (SEQ ID NO: 5623)	AGACTTCTCTTCAGGAGTCAGGTGCAC (SEQ ID NO: 5624)	AACTCTCT (SEQ ID NO: 5614)	CGCGGTTCTATCTAGTTACGCGTTAAACCAACTAGAA (SEQ ID NO: 5625)	0	0
52D	Hela	Chen2021_1599	PEmax-P2A-BSD	PE4max	HBB	HBB	+5 G to A		GCATGGTGCACCTGACTCCTG (SEQ ID NO: 5621)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	GTGCACCTGACTC (SEQ ID NO: 5622)	CTGAAGAGAAGTCT (SEQ ID NO: 5623)	AGACTTCTCTTCAGGAGTCAGGTGCAC (SEQ ID NO: 5624)	AACTCTCT (SEQ ID NO: 5614)	CGCGGTTCTATCTAGTTACGCGTTAAACCAACTAGAA (SEQ ID NO. 5625)	0	0

【表４３－１５８】

52D	Hela	Chen2021_1600	PE2-P2A-BSD	PE3	HBB	HBB	+5 G to A	+72	GCATGGTGCACCTGACTCCTG (SEQ ID NO: 5621)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	GTGCACCTGACTC (SEQ ID NO: 5622)	CTGAAGAGAAGTCT (SEQ ID NO: 5623)	AGACTTCTCTTCAGGAGTCAGGTGCAC (SEQ ID NO: 5624)	AACTCTCT (SEQ ID NO: 5614)	CGCGGTTCTATCTAGTTACGCGTTAAACCAACTAGAA (SEQ ID NO: 5625)	GCCTTGATACCAACCTGCCCA (SEQ ID NO: 5630)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
52D	Hela	Chen2021_1601	PEmax-P2A-BSD	PE3max	HBB	HBB	+5 G to A	+72	GCATGGTGCACCTGACTCCTG (SEQ ID NO: 5621)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	GTGCACCTGACTC (SEQ ID NO: 5622)	CTGAAGAGAAGTCT (SEQ ID NO: 5623)	AGACTTCTCTTCAGGAGTCAGGTGCAC (SEQ ID NO: 5624)	AACTCTCT (SEQ ID NO: 5614)	CGCGGTTCTATCTAGTTACGCGTTAAACCAACTAGAA (SEQ ID NO: 5625)	GCCTTGATACCAACCTGCCCA (SEQ ID NO: 5630)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
52D	Hela	Chen2021_1602	PEmax-P2A-BSD	PE5max	HBB	HBB	+5 G to A	+72	GCATGGTGCACCTGACTCCTG (SEQ ID NO: 5621)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	GTGCACCTGACTC (SEQ ID NO: 5622)	CTGAAGAGAAGTCT (SEQ ID NO: 5623)	AGACTTCTCTTCAGGAGTCAGGTGCAC (SEQ ID NO: 5624)	AACTCTCT (SEQ ID NO: 5614)	CGCGGTTCTATCTAGTTACGCGTTAAACCAACTAGAA (SEQ ID NO: 5625)	GCCTTGATACCAACCTGCCCA (SEQ ID NO: 5630)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
52D	Hela	Chen2021_1603	PE2-P2A-BSD	PE2	PRNP	PRNP	+6 G to T		GCAGTGGTGGGGGGCCTTGG (SEQ ID NO: 5626)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	GGTGGGGGGCCT (SEQ ID NO: 5627)	TGGCGTCTACAT (SEQ ID NO: 5628)	ATGTAGACGCCAAGGCCCCCCACC (SEQ ID NO: 5629)	TAGACACA (SEQ ID NO: 5631)	CGCGGTTCTATCTAGTTACGCGTTAAACCAACTAGAA (SEQ ID NO: 5625)	0	0
52D	Hela	Chen2021_1604	PEmax-P2A-BSD	PE2max	PRNP	PRNP	+6 G to T		GCAGTGGTGGGGGGCCTTGG (SEQ ID NO: 5626)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	GGTGGGGGGCCT (SEQ ID NO: 5627)	TGGCGTCTACAT (SEQ ID NO: 5628)	ATGTAGACGCCAAGGCCCCCCACC (SEQ ID NO: 5629)	TAGACACA (SEQ ID NO: 5631)	CGCGGTTCTATCTAGTTACGCGTTAAACCAACTAGAA (SEQ ID NO: 5625)	0	0
52D	Hela	Chen2021_1605	PEmax-P2A-BSD	PE4max	PRNP	PRNP	+6 G to T		GCAGTGGTGGGGGGCCTTGG (SEQ ID NO: 5626)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	GGTGGGGGGCCT (SEQ ID NO: 5627)	TGGCGTCTACAT (SEQ ID NO: 5628)	ATGTAGACGCCAAGGCCCCCCACC (SEQ ID NO: 5629)	TAGACACA (SEQ ID NO: 5631)	CGCGGTTCTATCTAGTTACGCGTTAAACCAACTAGAA (SEQ ID NO: 5625)	0	0
52D	Hela	Chen2021_1606	PE2-P2A-BSD	PE3	PRNP	PRNP	+6 G to T	+72	GCAGTGGTGGGGGGCCTTGG (SEQ ID NO: 5626)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	GGTGGGGGGCCT (SEQ ID NO: 5627)	TGGCGTCTACAT (SEQ ID NO: 5628)	ATGTAGACGCCAAGGCCCCCCACC (SEQ ID NO: 5629)	TAGACACA (SEQ ID NO: 5631)	CGCGGTTCTATCTAGTTACGCGTTAAACCAACTAGAA (SEQ ID NO: 5625)	GCATGTTTTCACGATAGTAA (SEQ ID NO: 5636)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
52D	Hela	Chen2021_1607	PEmax-P2A-BSD	PE3max	PRNP	PRNP	+6 G to T	+72	GCAGTGGTGGGGGGCCTTGG (SEQ ID NO: 5626)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	GGTGGGGGGCCT (SEQ ID NO: 5627)	TGGCGTCTACAT (SEQ ID NO: 5628)	ATGTAGACGCCAAGGCCCCCCACC (SEQ ID NO: 5629)	TAGACACA (SEQ ID NO: 5631)	CGCGGTTCTATCTAGTTACGCGTTAAACCAACTAGAA (SEQ ID NO: 5625)	GCATGTTTTCACGATAGTAA (SEQ ID NO: 5636)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
52D	Hela	Chen2021_1608	PEmax-P2A-BSD	PE5max	PRNP	PRNP	+6 G to T	+72	GCAGTGGTGGGGGGCCTTGG (SEQ ID NO: 5626)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	GGTGGGGGGCCT (SEQ ID NO: 5627)	TGGCGTCTACAT (SEQ ID NO: 5628)	ATGTAGACGCCAAGGCCCCCCACC (SEQ ID NO: 5629)	TAGACACA (SEQ ID NO: 5631)	CGCGGTTCTATCTAGTTACGCGTTAAACCAACTAGAA (SEQ ID NO: 5625)	GCATGTTTTCACGATAGTAA (SEQ ID NO: 5636)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
52D	Hela	Chen2021_1609	PE2-P2A-BSD	PE2	CDKL5	CDKL5	+1 C to T		GAGGGACTCCTAGAGGACTG (SEQ ID NO: 5632)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	GACTCCTAGAGGA (SEQ ID NO: 5633)	TTGGGGAATTGTGTCAATAT (SEQ ID NO: 5634)	ATATTGACACAATTCCCCAATCCTCTAGGAGTC (SEQ ID NO: 5635)	AAAAACAC (SEQ ID NO: 5637)	GTCAGGGTCAGGAGCCCCCCCCTGCACCCAGGAAAACCCTCAAAGTCGGGGGGCAACCC (SEQ ID NO: 5638)	0	0
52D	Hela	Chen2021_1610	PEmax-P2A-BSD	PE2max	CDKL5	CDKL5	+1 C to T		GAGGGACTCCTAGAGGACTG (SEQ ID NO: 5632)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	GACTCCTAGAGGA (SEQ ID NO: 5633)	TTGGGGAATTGTGTCAATAT (SEQ ID NO: 5634)	ATATTGACACAATTCCCCAATCCTCTAGGAGTC (SEQ ID NO: 5635)	AAAAACAC (SEQ ID NO: 5637)	GTCAGGGTCAGGAGCCCCCCCCTGCACCCAGGAAAACCCTCAAAGTCGGGGGGCAACCC (SEQ ID NO: 5638)	0	0
52D	Hela	Chen2021_1611	PEmax-P2A-BSD	PE4max	CDKL5	CDKL5	+1 C to T		GAGGGACTCCTAGAGGACTG (SEQ ID NO: 5632)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	GACTCCTAGAGGA (SEQ ID NO: 5633)	TTGGGGAATTGTGTCAATAT (SEQ ID NO: 5634)	ATATTGACACAATTCCCCAATCCTCTAGGAGTC (SEQ ID NO: 5635)	AAAAACAC (SEQ ID NO: 5637)	GTCAGGGTCAGGAGCCCCCCCCTGCACCCAGGAAAACCCTCAAAGTCGGGGGGCAACCC (SEQ ID NO: 5638)	0	0

【表４３－１５９】

52D	Hela	Chen2021_1612	PE2-P2A-BSD	PE3	CDKL5	CDKL5	+1 C to T	+86	GAGGGACTCCTAGAGGACTG (SEQ ID NO: 5632)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	GACTCCTAGAGGA (SEQ ID NO: 5633)	TTGGGGAATTGTGTCAATAT (SEQ ID NO: 5634)	ATATTGACACAATTCCCCAATCCTCTAGGAGTC (SEQ ID NO: 5635)	AAAAACAC (SEQ ID NO: 5637)	GTCAGGGTCAGGAGCCCCCCCCTGCACCCAGGAAAACCCTCAAAGTCGGGGGGCAACCC (SEQ ID NO: 5638)	GCAGAACCGCCACTCATTCA (SEQ ID NO: 5643)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
52D	Hela	Chen2021_1613	PEmax-P2A-BSD	PE3max	CDKL5	CDKL5	+1 C to T	+86	GAGGGACTCCTAGAGGACTG (SEQ ID NO: 5632)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	GACTCCTAGAGGA (SEQ ID NO: 5633)	TTGGGGAATTGTGTCAATAT (SEQ ID NO: 5634)	ATATTGACACAATTCCCCAATCCTCTAGGAGTC (SEQ ID NO: 5635)	AAAAACAC (SEQ ID NO: 5637)	GTCAGGGTCAGGAGCCCCCCCCTGCACCCAGGAAAACCCTCAAAGTCGGGGGGCAACCC (SEQ ID NO: 5638)	GCAGAACCGCCACTCATTCA (SEQ ID NO: 5643)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
52D	Hela	Chen2021_1614	PEmax-P2A-BSD	PE5max	CDKL5	CDKL5	+1 C to T	+86	GAGGGACTCCTAGAGGACTG (SEQ ID NO: 5632)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	GACTCCTAGAGGA (SEQ ID NO: 5633)	TTGGGGAATTGTGTCAATAT (SEQ ID NO: 5634)	ATATTGACACAATTCCCCAATCCTCTAGGAGTC (SEQ ID NO: 5635)	AAAAACAC (SEQ ID NO: 5637)	GTCAGGGTCAGGAGCCCCCCCCTGCACCCAGGAAAACCCTCAAAGTCGGGGGGCAACCC (SEQ ID NO: 5638)	GCAGAACCGCCACTCATTCA (SEQ ID NO: 5643)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
52D	Hela	Chen2021_1615	PE2-P2A-BSD	PE2	CXCR4	CXCR4	+5 G to C		GCAACCACCCACAAGTCATTG (SEQ ID NO: 5639)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ACCACCCACAAGTCA (SEQ ID NO: 5640)	TTGGCGTAGAAGCGGTCA (SEQ ID NO: 5641)	TGACCGCTTCTACGCCAATGACTTGTGGGTGGT (SEQ ID NO: 5642)	0	0	0	0
52D	Hela	Chen2021_1616	PEmax-P2A-BSD	PE2max	CXCR4	CXCR4	+5 G to C		GCAACCACCCACAAGTCATTG (SEQ ID NO: 5639)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ACCACCCACAAGTCA (SEQ ID NO: 5640)	TTGGCGTAGAAGCGGTCA (SEQ ID NO: 5641)	TGACCGCTTCTACGCCAATGACTTGTGGGTGGT (SEQ ID NO: 5642)	0	0	0	0
52D	Hela	Chen2021_1617	PEmax-P2A-BSD	PE4max	CXCR4	CXCR4	+5 G to C		GCAACCACCCACAAGTCATTG (SEQ ID NO: 5639)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ACCACCCACAAGTCA (SEQ ID NO: 5640)	TTGGCGTAGAAGCGGTCA (SEQ ID NO: 5641)	TGACCGCTTCTACGCCAATGACTTGTGGGTGGT (SEQ ID NO: 5642)	0	0	0	0
52D	Hela	Chen2021_1618	PE2-P2A-BSD	PE3	CXCR4	CXCR4	+5 G to C	+43	GCAACCACCCACAAGTCATTG (SEQ ID NO: 5639)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ACCACCCACAAGTCA (SEQ ID NO: 5640)	TTGGCGTAGAAGCGGTCA (SEQ ID NO: 5641)	TGACCGCTTCTACGCCAATGACTTGTGGGTGGT (SEQ ID NO: 5642)	0	0	GCATCTTTGCCAACGTCAGTG (SEQ ID NO: 5646)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
52D	Hela	Chen2021_1619	PEmax-P2A-BSD	PE3max	CXCR4	CXCR4	+5 G to C	+43	GCAACCACCCACAAGTCATTG (SEQ ID NO: 5639)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ACCACCCACAAGTCA (SEQ ID NO: 5640)	TTGGCGTAGAAGCGGTCA (SEQ ID NO: 5641)	TGACCGCTTCTACGCCAATGACTTGTGGGTGGT (SEQ ID NO: 5642)	0	0	GCATCTTTGCCAACGTCAGTG (SEQ ID NO: 5646)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
52D	Hela	Chen2021_1620	PEmax-P2A-BSD	PE5max	CXCR4	CXCR4	+5 G to C	+43	GCAACCACCCACAAGTCATTG (SEQ ID NO: 5639)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ACCACCCACAAGTCA (SEQ ID NO: 5640)	TTGGCGTAGAAGCGGTCA (SEQ ID NO: 5641)	TGACCGCTTCTACGCCAATGACTTGTGGGTGGT (SEQ ID NO: 5642)	0	0	GCATCTTTGCCAACGTCAGTG (SEQ ID NO: 5646)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
52D	Hela	Chen2021_1621	PE2-P2A-BSD	PE2	IL2RB	IL2RB	+1 T to A, +5 G to C		GCCAGGTGTCTTTCAAAGTAG (SEQ ID NO: 5644)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	GTGTCTTTCAAAG (SEQ ID NO: 5645)	AAGTCGGAGGCTTGGGA (SEQ ID NO: 441)	TCCCAAGCCTCCGACTTCTTTGAAAGACAC (SEQ ID NO: 5647)	0	0	0	0
52D	Hela	Chen2021_1622	PEmax-P2A-BSD	PE2max	IL2RB	IL2RB	+1 T to A, +5 G to C		GCCAGGTGTCTTTCAAAGTAG (SEQ ID NO: 5644)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	GTGTCTTTCAAAG (SEQ ID NO: 5645)	AAGTCGGAGGCTTGGGA (SEQ ID NO: 441)	TCCCAAGCCTCCGACTTCTTTGAAAGACAC (SEQ ID NO: 5647)	0	0	0	0
52D	Hela	Chen2021_1623	PEmax-P2A-BSD	PE4max	IL2RB	IL2RB	+1 T to A, +5 G to C		GCCAGGTGTCTTTCAAAGTAG (SEQ ID NO: 5644)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	GTGTCTTTCAAAG (SEQ ID NO: 5645)	AAGTCGGAGGCTTGGGA (SEQ ID NO: 441)	TCCCAAGCCTCCGACTTCTTTGAAAGACAC (SEQ ID NO: 5647)	0	0	0	0
52D	Hela	Chen2021_1624	PE2-P2A-BSD	PE3	IL2RB	IL2RB	+1 T to A, +5 G to C	+55	GCCAGGTGTCTTTCAAAGTAG (SEQ ID NO: 5644)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	GTGTCTTTCAAAG (SEQ ID NO: 5645)	AAGTCGGAGGCTTGGGA (SEQ ID NO: 441)	TCCCAAGCCTCCGACTTCTTTGAAAGACAC (SEQ ID NO: 5647)	0	0	GCTCCCTCCAAGTTGTCCACG (SEQ ID NO: 5651)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)

【表４３－１６０】

52D	Hela	Chen2021_1625	PEmax-P2A--BSD	PE3max	IL2RB	IL2RB	+1 T to A, +5 G to C	+55	GCCAGGTGTCTTTCAAAGTAG (SEQ ID NO: 5644)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	GTGTCTTTCAAAG (SEQ ID NO: 5645)	AAGTCGGAGGCTTGGGA (SEQ ID NO: 441)	TCCCAAGCCTCCGACTTCTTTGAAAGACAC (SEQ ID NO: 5647)	0	0	GCTCCCTCCAAGTTGTCCACG (SEQ ID NO: 5651)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
52D	Hela	Chen2021_1626	PEmax-P2A--BSD	PE5max	IL2RB	IL2RB	+1 T to A, +5 G to C	+55	GCCAGGTGTCTTTCAAAGTAG (SEQ ID NO: 5644)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	GTGTCTTTCAAAG (SEQ ID NO: 5645)	AAGTCGGAGGCTTGGGA (SEQ ID NO: 441)	TCCCAAGCCTCCGACTTCTTTGAAAGACAC (SEQ ID NO: 5647)	0	0	GCTCCCTCCAAGTTGTCCACG (SEQ ID NO: 5651)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
52D	Hela	Chen2021_1627	PE2--P2A--BSD	PE2	HBG	HBG	+6 G to A, +8 C to A		GTTTGCCTTGTCAAGGCTAT (SEQ ID NO: 5648)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TTGCCTTGTCAAGGC (SEQ ID NO: 5649)	TATTGATAAAGGCAAGGCTGGCCA (SEQ ID NO: 5650)	TGGCCAGCCTTGCCTTTATCAATAGCCTTGACAAGGCAA (SEQ ID NO: 5652)	0	0	0	0
52D	Hela	Chen2021_1628	PEmax-P2A--BSD	PE2max	HBG	HBG	+6 G to A, +8 C to A		GTTTGCCTTGTCAAGGCTAT (SEQ ID NO: 5648)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TTGCCTTGTCAAGGC (SEQ ID NO: 5649)	TATTGATAAAGGCAAGGCTGGCCA (SEQ ID NO: 5650)	TGGCCAGCCTTGCCTTTATCAATAGCCTTGACAAGGCAA (SEQ ID NO: 5652)	0	0	0	0
52D	Hela	Chen2021_1629	PEmax-P2A--BSD	PE4max	HBG	HBG	+6 G to A, +8 C to A		GTTTGCCTTGTCAAGGCTAT (SEQ ID NO: 5648)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TTGCCTTGTCAAGGC (SEQ ID NO: 5649)	TATTGATAAAGGCAAGGCTGGCCA (SEQ ID NO: 5650)	TGGCCAGCCTTGCCTTTATCAATAGCCTTGACAAGGCAA (SEQ ID NO: 5652)	0	0	0	0
52D	Hela	Chen2021_1630	PE2--P2A--BSD	PE3	HBG	HBG	+6 G to A, +8 C to A	+31	GTTTGCCTTGTCAAGGCTAT (SEQ ID NO: 5648)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TTGCCTTGTCAAGGC (SEQ ID NO: 5649)	TATTGATAAAGGCAAGGCTGGCCA (SEQ ID NO: 5650)	TGGCCAGCCTTGCCTTTATCAATAGCCTTGACAAGGCAA (SEQ ID NO: 5652)	0	0	GCCTGGCTAAACTCCACCCAT (SEQ ID NO: 5653)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
52D	Hela	Chen2021_1631	PEmax-P2A--BSD	PE3max	HBG	HBG	+6 G to A, +8 C to A	+31	GTTTGCCTTGTCAAGGCTAT (SEQ ID NO: 5648)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TTGCCTTGTCAAGGC (SEQ ID NO: 5649)	TATTGATAAAGGCAAGGCTGGCCA (SEQ ID NO: 5650)	TGGCCAGCCTTGCCTTTATCAATAGCCTTGACAAGGCAA (SEQ ID NO: 5652)	0	0	GCCTGGCTAAACTCCACCCAT (SEQ ID NO: 5653)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
52D	Hela	Chen2021_1632	PEmax-P2A--BSD	PE5max	HBG	HBG	+6 G to A, +8 C to A	+31	GTTTGCCTTGTCAAGGCTAT (SEQ ID NO: 5648)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TTGCCTTGTCAAGGC (SEQ ID NO: 5649)	TATTGATAAAGGCAAGGCTGGCCA (SEQ ID NO: 5650)	TGGCCAGCCTTGCCTTTATCAATAGCCTTGACAAGGCAA (SEQ ID NO: 5652)	0	0	GCCTGGCTAAACTCCACCCAT (SEQ ID NO: 5653)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
52D	HEK293T	Chen2021_1633	PE2	PE2	HBB	HBB	+5 G to A		GCATGGTGCACCTGACTCCTG (SEQ ID NO: 5621)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	GTGCACCTGACTC (SEQ ID NO: 5622)	CTGAAGAGAAGTCT (SEQ ID NO: 5623)	AGACTTCTCTTCAGGAGTCAGGTGCAC (SEQ ID NO: 5624)	AACTCTCT (SEQ ID NO: 5614)	CGCGGTTCTATCTAGTTACGCGTTAAACCAACTAGAA (SEQ ID NO: 5625)	0	0
52D	HEK293T	Chen2021_1634	PEmax	PE2max	HBB	HBB	+5 G to A		GCATGGTGCACCTGACTCCTG (SEQ ID NO: 5621)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	GTGCACCTGACTC (SEQ ID NO: 5622)	CTGAAGAGAAGTCT (SEQ ID NO: 5623)	AGACTTCTCTTCAGGAGTCAGGTGCAC (SEQ ID NO: 5624)	AACTCTCT (SEQ ID NO: 5614)	CGCGGTTCTATCTAGTTACGCGTTAAACCAACTAGAA (SEQ ID NO: 5625)	0	0
52D	HEK293T	Chen2021_1635	PEmax	PE4max	HBB	HBB	+5 G to A		GCATGGTGCACCTGACTCCTG (SEQ ID NO: 5621)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	GTGCACCTGACTC (SEQ ID NO: 5622)	CTGAAGAGAAGTCT (SEQ ID NO: 5623)	AGACTTCTCTTCAGGAGTCAGGTGCAC (SEQ ID NO: 5624)	AACTCTCT (SEQ ID NO: 5614)	CGCGGTTCTATCTAGTTACGCGTTAAACCAACTAGAA (SEQ ID NO: 5625)	0	0
52D	HEK293T	Chen2021_1636	PE2	PE3	HBB	HBB	+5 G to A	+72	GCATGGTGCACCTGACTCCTG (SEQ ID NO: 5621)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	GTGCACCTGACTC (SEQ ID NO: 5622)	CTGAAGAGAAGTCT (SEQ ID NO: 5623)	AGACTTCTCTTCAGGAGTCAGGTGCAC (SEQ ID NO: 5624)	AACTCTCT (SEQ ID NO: 5614)	CGCGGTTCTATCTAGTTACGCGTTAAACCAACTAGAA (SEQ ID NO: 5625)	GCCTTGATACCAACCTGCCCA (SEQ ID NO: 5630)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
52D	HEK293T	Chen2021_1637	PEmax	PE3max	HBB	HBB	+5 G to A	+72	GCATGGTGCACCTGACTCCTG (SEQ ID NO: 5621)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	GTGCACCTGACTC (SEQ ID NO: 5622)	CTGAAGAGAAGTCT (SEQ ID NO: 5623)	AGACTTCTCTTCAGGAGTCAGGTGCAC (SEQ ID NO: 5624)	AACTCTCT (SEQ ID NO: 5614)	CGCGGTTCTATCTAGTTACGCGTTAAACCAACTAGAA (SEQ ID NO: 5625)	GCCTTGATACCAACCTGCCCA (SEQ ID NO: 5630)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
52D	HEK293T	Chen2021_1638	PEmax	PE5max	HBB	HBB	+5 G to A	+72	GCATGGTGCACCTGACTCCTG (SEQ ID NO: 5621)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	GTGCACCTGACTC (SEQ ID NO: 5622)	CTGAAGAGAAGTCT (SEQ ID NO: 5623)	AGACTTCTCTTCAGGAGTCAGGTGCAC (SEQ ID NO: 5624)	AACTCTCT (SEQ ID NO: 5614)	CGCGGTTCTATCTAGTTACGCGTTAAACCAACTAGAA (SEQ ID NO: 5625)	GCCTTGATACCAACCTGCCCA (SEQ ID NO: 5630)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)

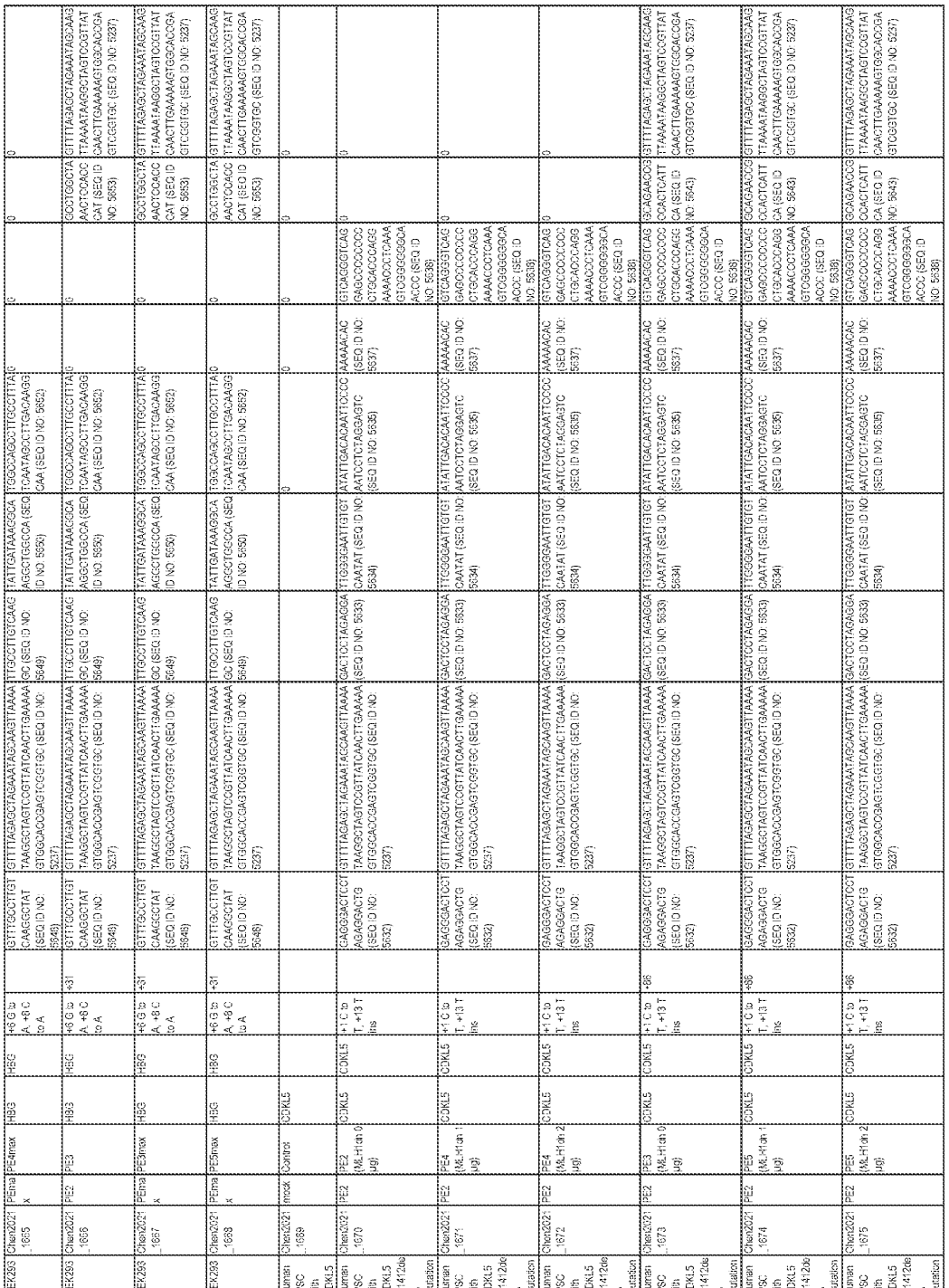
【表４３－１６１】

52D	HEK293T	Chen2021_1639	PE2	PE2	PRNP	PRNP	+6 G to T		GCAGTGGTGGGGGGCCTTGG (SEQ ID NO: 5626)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	GGTGGGGGGCCT (SEQ ID NO: 5627)	TGGCGTCTACAT (SEQ ID NO: 5628)	ATGTAGACGCCAAGGCCCCCCACC (SEQ ID NO: 5629)	TAGACACA (SEQ ID NO: 5631)	CGCGGTTCTATCTAGTTACGCGTTAAACCAACTAGAA (SEQ ID NO: 5625)	0	0
52D	HEK293T	Chen2021_1640	PEmax	PE2max	PRNP	PRNP	+6 G to T		GCAGTGGTGGGGGGCCTTGG (SEQ ID NO: 5626)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	GGTGGGGGGCCT (SEQ ID NO: 5627)	TGGCGTCTACAT (SEQ ID NO: 5628)	ATGTAGACGCCAAGGCCCCCCACC (SEQ ID NO: 5629)	TAGACACA (SEQ ID NO: 5631)	CGCGGTTCTATCTAGTTACGCGTTAAACCAACTAGAA (SEQ ID NO. 5625)	0	0
52D	HEK293T	Chen2021_1641	PEmax	PE4max	PRNP	PRNP	+6 G to T		GCAGTGGTGGGGGGCCTTGG (SEQ ID NO: 5626)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	GGTGGGGGGCCT (SEQ ID NO: 5627)	TGGCGTCTACAT (SEQ ID NO: 5628)	ATGTAGACGCCAAGGCCCCCCACC (SEQ ID NO: 5629)	TAGACACA (SEQ ID NO: 5631)	CGCGGTTCTATCTAGTTACGCGTTAAACCAACTAGAA (SEQ ID NO: 5625)	0	0
52D	HEK293T	Chen2021_1642	PE2	PE3	PRNP	PRNP	+6 G to T	+72	GCAGTGGTGGGGGGCCTTGG (SEQ ID NO: 5626)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	GGTGGGGGGCCT (SEQ ID NO: 5627)	TGGCGTCTACAT (SEQ ID NO: 5628)	ATGTAGACGCCAAGGCCCCCCACC (SEQ ID NO: 5629)	TAGACACA (SEQ ID NO: 5631)	CGCGGTTCTATCTAGTTACGCGTTAAACCAACTAGAA (SEQ ID NO: 5625)	GCATGTTTTCACGATAGTAA (SEQ ID NO: 5636)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
52D	HEK293T	Chen2021_1643	PEmax	PE3max	PRNP	PRNP	+6 G to T	+72	GCAGTGGTGGGGGGCCTTGG (SEQ ID NO: 5626)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	GGTGGGGGGCCT (SEQ ID NO: 5627)	TGGCGTCTACAT (SEQ ID NO. 5628)	ATGTAGACGCCAAGGCCCCCCACC (SEQ ID NO: 5629)	TAGACACA (SEQ ID NO: 5631)	CGCGGTTCTATCTAGTTACGCGTTAAACCAACTAGAA (SEQ ID NO: 5625)	GCATGTTTTCACGATAGTAA (SEQ ID NO: 5636)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
52D	HEK293T	Chen2021_1644	PEmax	PE5max	PRNP	PRNP	+6 G to T	+72	GCAGTGGTGGGGGGCCTTGG (SEQ ID NO: 5626)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	GGTGGGGGGCCT (SEQ ID NO: 5627)	TGGCGTCTACAT (SEQ ID NO: 5628)	ATGTAGACGCCAAGGCCCCCCACC (SEQ ID NO: 5629)	TAGACACA (SEQ ID NO: 5631)	CGCGGTTCTATCTAGTTACGCGTTAAACCAACTAGAA (SEQ ID NO: 5625)	GCATGTTTTCACGATAGTAA (SEQ ID NO: 5636)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
52D	HEK293T	Chen2021_1645	PE2	PE2	CDKL5	CDKL5	+1 C to T		GAGGGACTCCTAGAGGACTG (SEQ ID NO: 5632)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	GACTCCTAGAGGA (SEQ ID NO: 5633)	TTGGGGAATTGTGTCAATAT (SEQ ID NO: 5634)	ATATTGACACAATTCCCCAATCCTCTAGGAGTC (SEQ ID NO: 5635)	AAAAACAC (SEQ ID NO: 5637)	GTCAGGGTCAGGAGCCCCCCCCTGCACCCAGGAAAACCCTCAAAGTCGGGGGGCAACCC (SEQ ID NO: 5638)	0	0
52D	HEK293T	Chen2021_1646	PEmax	PE2max	CDKL5	CDKL5	+1 C to T		GAGGGACTCCTAGAGGACTG (SEQ ID NO: 5632)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	GACTCCTAGAGGA (SEQ ID NO: 5633)	TTGGGGAATTGTGTCAATAT (SEQ ID NO: 5634)	ATATTGACACAATTCCCCAATCCTCTAGGAGTC (SEQ ID NO: 5635)	AAAAACAC (SEQ ID NO: 5637)	GTCAGGGTCAGGAGCCCCCCCCTGCACCCAGGAAAACCCTCAAAGTCGGGGGGCAACCC (SEQ ID NO: 5638)	0	0
52D	HEK293T	Chen2021_1647	PEmax	PE4max	CDKL5	CDKL5	+1 C to T		GAGGGACTCCTAGAGGACTG (SEQ ID NO: 5632)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	GACTCCTAGAGGA (SEQ ID NO: 5633)	TTGGGGAATTGTGTCAATAT (SEQ ID NO: 5634)	ATATTGACACAATTCCCCAATCCTCTAGGAGTC (SEQ ID NO: 5635)	AAAAACAC (SEQ ID NO: 5637)	GTCAGGGTCAGGAGCCCCCCCCTGCACCCAGGAAAACCCTCAAAGTCGGGGGGCAACCC (SEQ ID NO: 5638)	0	0
52D	HEK293T	Chen2021_1648	PE2	PE3	CDKL5	CDKL5	+1 C to T	+86	GAGGGACTCCTAGAGGACTG (SEQ ID NO: 5632)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	GACTCCTAGAGGA (SEQ ID NO: 5633)	TTGGGGAATTGTGTCAATAT (SEQ ID NO: 5634)	ATATTGACACAATTCCCCAATCCTCTAGGAGTC (SEQ ID NO: 5635)	AAAAACAC (SEQ ID NO: 5637)	GTCAGGGTCAGGAGCCCCCCCCTGCACCCAGGAAAACCCTCAAAGTCGGGGGGCAACCC (SEQ ID NO: 5638)	GCAGAACCGCCACTCATTCA (SEQ ID NO: 5643)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
52D	HEK293T	Chen2021_1649	PEmax	PE3max	CDKL5	CDKL5	+1 C to T	+86	GAGGGACTCCTAGAGGACTG (SEQ ID NO: 5632)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	GACTCCTAGAGGA (SEQ ID NO: 5633)	TTGGGGAATTGTGTCAATAT (SEQ ID NO: 5634)	ATATTGACACAATTCCCCAATCCTCTAGGAGTC (SEQ ID NO: 5635)	AAAAACAC (SEQ ID NO: 5637)	GTCAGGGTCAGGAGCCCCCCCCTGCACCCAGGAAAACCCTCAAAGTCGGGGGGCAACCC (SEQ ID NO: 5638)	GCAGAACCGCCACTCATTCA (SEQ ID NO: 5643)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)

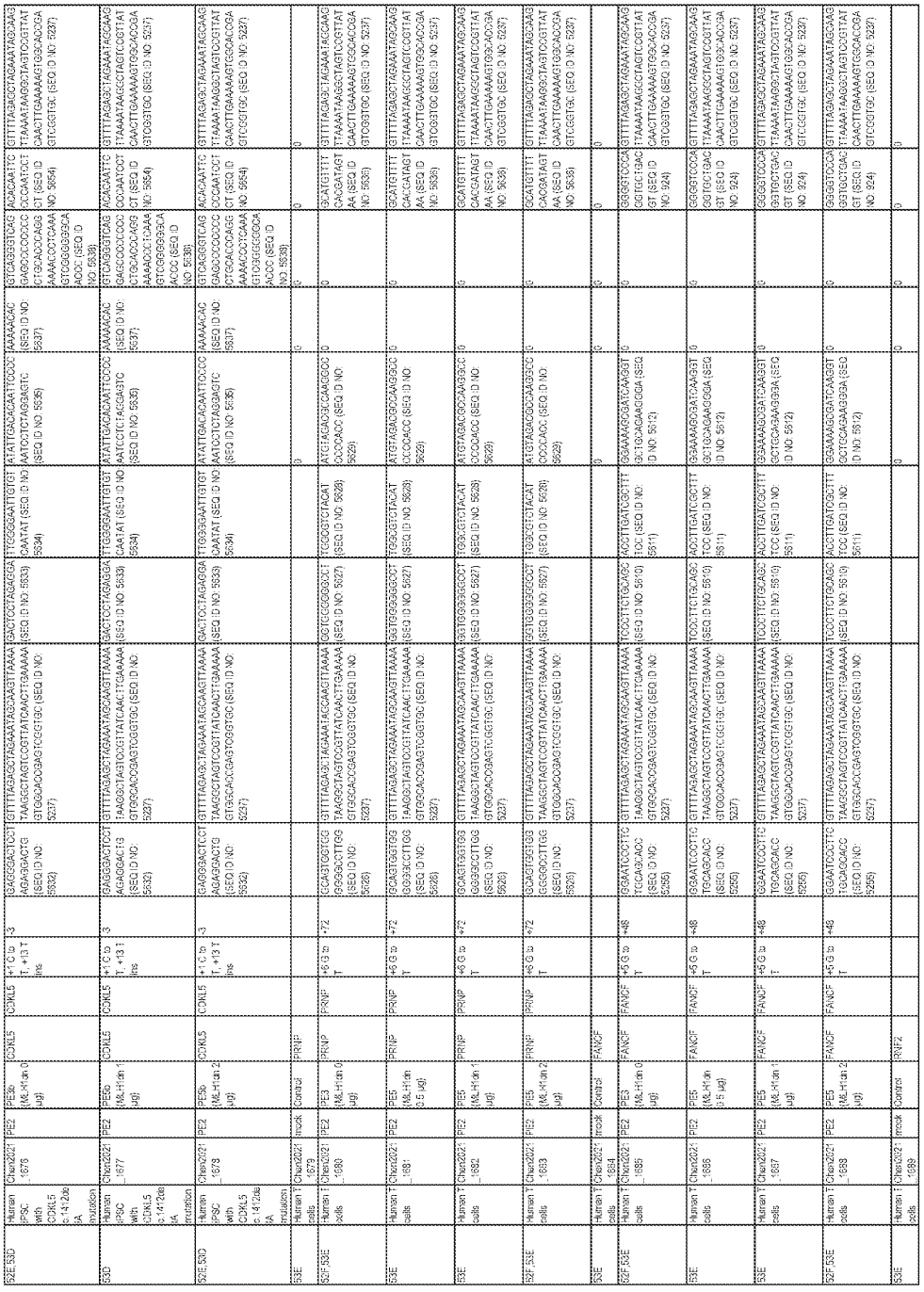
【表４３－１６２】

52D	HEK293T	Chen2021_1650	PEmax	PE5max	CDKL5	CDKL5	+1 C to T	+86	GAGGGACTCCTAGAGGACTG (SEQ ID NO: 5632)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	GACTCCTAGAGGA (SEQ ID NO: 5633)	TTGGGGAATTGTGTCAATAT (SEQ ID NO: 5634)	ATATTGACACAATTCCCCAATCCTCTAGGAGTC (SEQ ID NO: 5635)	AAAAACAC (SEQ ID NO: 5637)	GTCAGGGTCAGGAGCCCCCCCCTGCACCCAGGAAAACCCTCAAAGTCGGGGGGCAACCC (SEQ ID NO: 5638)	GCAGAACCGCCACTCATTCA (SEQ ID NO: 5643)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
52D	HEK293T	Chen2021_1651	PE2	PE2	CXCR4	CXCR4	+5 G to C		GCAACCACCCACAAGTCATTG (SEQ ID NO: 5639)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ACCACCCACAAGTCA (SEQ ID NO: 5640)	TTGGCGTAGAAGCGGTCA (SEQ ID NO: 5641)	TGACCGCTTCTACGCCAATGACTTGTGGGTGGT (SEQ ID NO: 5642)	0	0	0	0
52D	HEK293T	Chen2021_1652	PEmax	PE2max	CXCR4	CXCR4	+5 G to C		GCAACCACCCACAAGTCATTG (SEQ ID NO: 5639)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ACCACCCACAAGTCA (SEQ ID NO: 5640)	TTGGCGTAGAAGCGGTCA (SEQ ID NO: 5641)	TGACCGCTTCTACGCCAATGACTTGTGGGTGGT (SEQ ID NO: 5642)	0	0	0	0
52D	HEK293T	Chen2021_1653	PEmax	PE4max	CXCR4	CXCR4	+5 G to C		GCAACCACCCACAAGTCATTG (SEQ ID NO: 5639)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ACCACCCACAAGTCA (SEQ ID NO: 5640)	TTGGCGTAGAAGCGGTCA (SEQ ID NO: 5641)	TGACCGCTTCTACGCCAATGACTTGTGGGTGGT (SEQ ID NO: 5642)	0	0	0	0
52D	HEK293T	Chen2021_1654	PE2	PE3	CXCR4	CXCR4	+5 G to C	+43	GCAACCACCCACAAGTCATTG (SEQ ID NO: 5639)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ACCACCCACAAGTCA (SEQ ID NO: 5640)	TTGGCGTAGAAGCGGTCA (SEQ ID NO: 5641)	TGACCGCTTCTACGCCAATGACTTGTGGGTGGT (SEQ ID NO: 5642)	0	0	GCATCTTTGCCAACGTCAGTG (SEQ ID NO: 5646)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
52D	HEK293T	Chen2021_1655	PEmax	PE3max	CXCR4	CXCR4	+5 G to C	+43	GCAACCACCCACAAGTCATTG (SEQ ID NO: 5639)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ACCACCCACAAGTCA (SEQ ID NO: 5640)	TTGGCGTAGAAGCGGTCA (SEQ ID NO: 5641)	TGACCGCTTCTACGCCAATGACTTGTGGGTGGT (SEQ ID NO: 5642)	0	0	GCATCTTTGCCAACGTCAGTG (SEQ ID NO: 5646)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
52D	HEK293T	Chen2021_1656	PEmax	PE5max	CXCR4	CXCR4	+5 G to C	+43	GCAACCACCCACAAGTCATTG (SEQ ID NO: 5639)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	ACCACCCACAAGTCA (SEQ ID NO: 5640)	TTGGCGTAGAAGCGGTCA (SEQ ID NO: 5641)	TGACCGCTTCTACGCCAATGACTTGTGGGTGGT (SEQ ID NO: 5642)	0	0	GCATCTTTGCCAACGTCAGTG (SEQ ID NO: 5646)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
52D	HEK293T	Chen2021_1657	PE2	PE2	IL2RB	IL2RB	+1 T to A, +5 G to C		GCCAGGTGTCTTTCAAAGTAG (SEQ ID NO: 5644)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	GTGTCTTTCAAAG (SEQ ID NO: 5645)	AAGTCGGAGGCTTGGGA (SEQ ID NO: 441)	TCCCAAGCCTCCGACTTCTTTGAAAGACAC (SEQ ID NO: 5647)	0	0	0	0
52D	HEK293T	Chen2021_1658	PEmax	PE2max	IL2RB	IL2RB	+1 T to A, +5 G to C		GCCAGGTGTCTTTCAAAGTAG (SEQ ID NO: 5644)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	GTGTCTTTCAAAG (SEQ ID NO: 5645)	AAGTCGGAGGCTTGGGA (SEQ ID NO: 441)	TCCCAAGCCTCCGACTTCTTTGAAAGACAC (SEQ ID NO: 5647)	0	0	0	0
52D	HEK293T	Chen2021_1659	PEmax	PE4max	IL2RB	IL2RB	+1 T to A, +5 G to C		GCCAGGTGTCTTTCAAAGTAG (SEQ ID NO: 5644)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	GTGTCTTTCAAAG (SEQ ID NO: 5645)	AAGTCGGAGGCTTGGGA (SEQ ID NO: 441)	TCCCAAGCCTCCGACTTCTTTGAAAGACAC (SEQ ID NO: 5647)	0	0	0	0
52D	HEK293T	Chen2021_1660	PE2	PE3	IL2RB	IL2RB	+1 T to A, +5 G to C	+55	GCCAGGTGTCTTTCAAAGTAG (SEQ ID NO: 5644)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	GTGTCTTTCAAAG (SEQ ID NO: 5645)	AAGTCGGAGGCTTGGGA (SEQ ID NO: 441)	TCCCAAGCCTCCGACTTCTTTGAAAGACAC (SEQ ID NO: 5647)	0	0	GCTCCCTCCAAGTTGTCCACG (SEQ ID NO: 5651)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
52D	HEK293T	Chen2021_1661	PEmax	PE3max	IL2RB	IL2RB	+1 T to A, +5 G to C	+55	GCCAGGTGTCTTTCAAAGTAG (SEQ ID NO: 5644)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	GTGTCTTTCAAAG (SEQ ID NO: 5645)	AAGTCGGAGGCTTGGGA (SEQ ID NO: 441)	TCCCAAGCCTCCGACTTCTTTGAAAGACAC (SEQ ID NO: 5647)	0	0	GCTCCCTCCAAGTTGTCCACG (SEQ ID NO: 5651)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
52D	HEK293T	Chen2021_1662	PEmax	PE5max	IL2RB	IL2RB	+1 T to A, +5 G to C	+55	GCCAGGTGTCTTTCAAAGTAG (SEQ ID NO: 5644)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	GTGTCTTTCAAAG (SEQ ID NO: 5645)	AAGTCGGAGGCTTGGGA (SEQ ID NO: 441)	TCCCAAGCCTCCGACTTCTTTGAAAGACAC (SEQ ID NO: 5647)	0	0	GCTCCCTCCAAGTTGTCCACG (SEQ ID NO: 5651)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)
52D	HEK293T	Chen2021_1663	PE2	PE2	HBG	HBG	+6 G to A, +8 C to A		GTTTGCCTTGTCAAGGCTAT (SEQ ID NO: 5648)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TTGCCTTGTCAAGGC (SEQ ID NO: 5649)	TATTGATAAAGGCAAGGCTGGCCA (SEQ ID NO: 5650)	TGGCCAGCCTTGCCTTTATCAATAGCCTTGACAAGGCAA (SEQ ID NO: 5652)	0	0	0	0
52D	HEK293T	Chen2021_1664	PEmax	PE2max	HBG	HBG	+6 G to A, +8 C to A		GTTTGCCTTGTCAAGGCTAT (SEQ ID NO: 5648)	GTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC (SEQ ID NO: 5237)	TTGCCTTGTCAAGGC (SEQ ID NO: 5649)	TATTGATAAAGGCAAGGCTGGCCA (SEQ ID NO: 5650)	TGGCCAGCCTTGCCTTTATCAATAGCCTTGACAAGGCAA (SEQ ID NO: 5652)	0	0	0	0

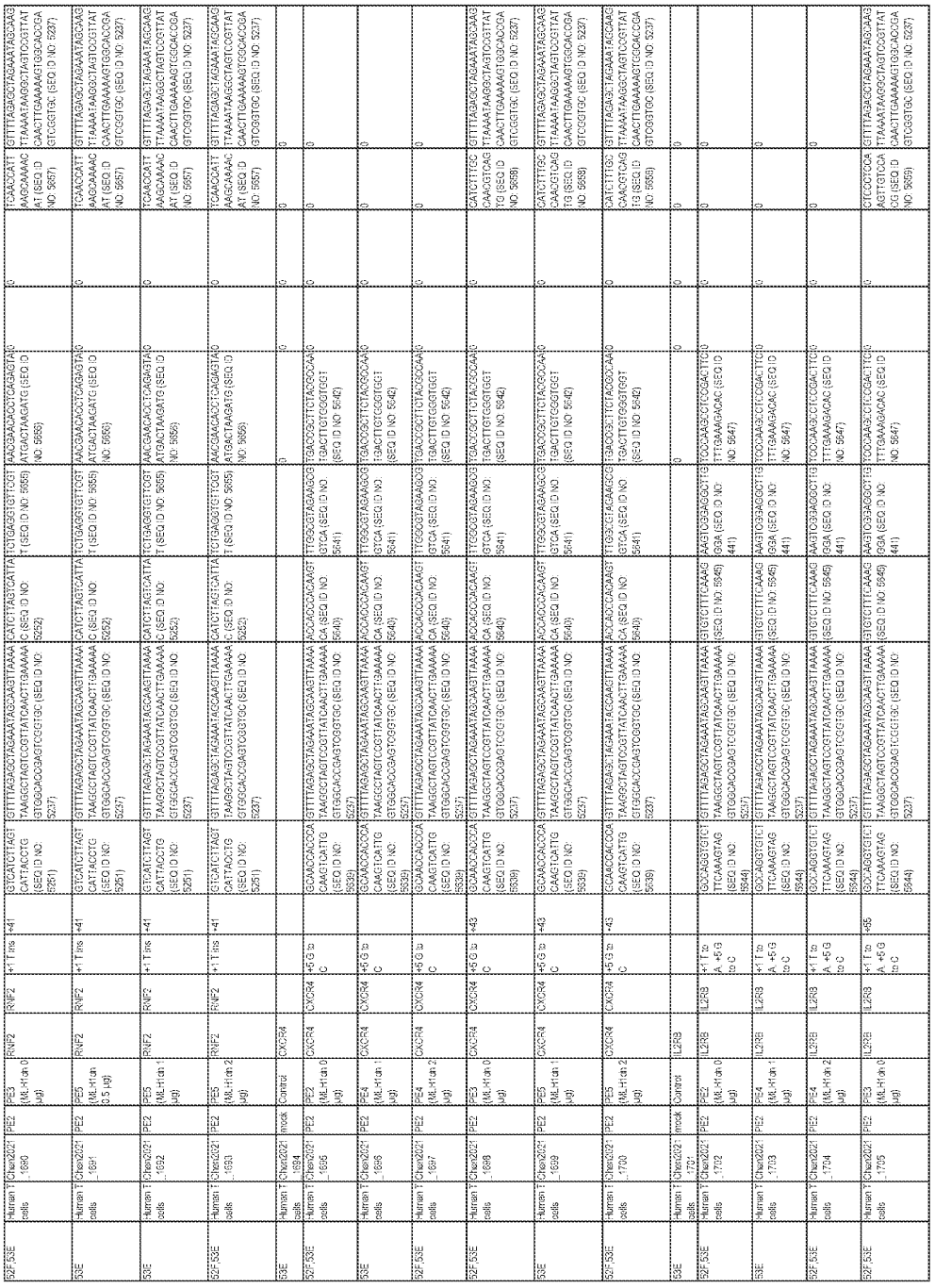
【表４３－１６３】



【表４３－１６４】



【表４３－１６５】



【表４３－１６６】



【０７６３】

実施例2:PEmaxの発現

プライム編集を更に改善するために、逆転写酵素(RT)コドン使用頻度、nCas9と逆転写酵素との間のペプチドリンカーの長さ及び組成、NLS配列の位置、組成及び数、並びにSpCas9ドメイン内の突然変異を変化させることによって、PE2タンパク質が最適化された(図55A及び図55B)。試験した20のこのようなバリアントの中で、編集効率の最大の向上は、Genscriptヒトコドン最適化RT、二部分SV40 NLS(Wu et al.,2009)を含有する34aaリンカー、追加のC末端c-Myc NLS(Dang and Lee,1988)、並びにCas9ヌクレアーゼ活性を改善することが以前に示されたSpCas9中のR221K及びN394K突然

変異(Spencer and Zhang,2017)を使用するプライム編集因子アーキテクチャで観察された(図54A及び図55A)。この最適化されたプライム編集因子アーキテクチャは、PEmaxと命名された。異なる遺伝子座を標的とする7つの置換編集にわたって、PE2系を用いたPEmaxアーキテクチャ(PE2max)を使用すると、意図した編集の平均頻度が、元のPE2アーキテクチャよりもHeLa細胞で2.3倍及びHEK293T細胞で1.2倍増加した(図55B)。同様に、PEmaxアーキテクチャを使用したPE3(PE3max)は、製品純度を実質的に変化させることなく、平均編集効率をPE3よりもHeLa細胞で3.2倍及びHEK293T細胞で1.2倍増加させた(図54A及び図55A)。

【０７６４】

参考文献

【表４４－１】

[792] Acharya, S., Wilson, T., Gradia, S., Kane, M.F., Guerrette, S., Marsischky, G.T., Kolodner, R., and Fishel, R. (1996). hMSH2 forms specific mispair-binding complexes with hMSH3 and hMSH6. Proceedings of the National Academy of Sciences *93*, 13629-13634.

[793] Amato, A., Cappabianca, M.P., Perri, M., Zaghis, I., Grisanti, P., Ponzini, D., and Di Biagio, P. (2014). Interpreting elevated fetal hemoglobin in pathology and health at the basic laboratory level: new and known γ- gene mutations associated with hereditary persistence of fetal hemoglobin. International Journal of Laboratory Hematology *36*, 13-19.

[794] Anzalone, A.V., Koblan, L.W., and Liu, D.R. (2020). Genome editing with CRISPR–Cas nucleases, base editors, transposases and prime editors. Nature Biotechnology *38*, 824-844.

【表４４－２】

[795] Anzalone, A.V., Randolph, P.B., Davis, J.R., Sousa, A.A., Koblan, L.W., Levy, J.M., Chen, P.J., Wilson, C., Newby, G.A., Raguram, A., *et al.* (2019). Search-and-replace genome editing without double-strand breaks or donor DNA. Nature.

[796] Asante, E.A., Smidak, M., Grimshaw, A., Houghton, R., Tomlinson, A., Jeelani, A., Jakubcova, T., Hamdan, S., Richard-Londt, A., Linehan, J.M., *et al.* (2015). A naturally occurring variant of the human prion protein completely prevents prion disease. Nature *522*, 478-481.

[797] Bacher, J.W., Flanagan, L.A., Smalley, R.L., Nassif, N.A., Burgart, L.J., Halberg, R.B., Megid, W.M.A., and Thibodeau, S.N. (2004). Development of a fluorescent multiplex assay for detection of MSI-High tumors. Disease Markers *20*, 237-250.

[798] Bartlett, D.W., and Davis, M.E. (2006). Insights into the kinetics of siRNA-mediated gene silencing from live-cell and live-animal bioluminescent imaging. Nucleic Acids Research *34*, 322-333.

[799] Bosch, J.A., Birchak, G., and Perrimon, N. (2021). Precise genome engineering in Drosophila using prime editing. Proceedings of the National Academy of Sciences *118*, e2021996118.

[800] Bothmer, A., Phadke, T., Barrera, L.A., Margulies, C.M., Lee, C.S., Buquicchio, F., Moss, S., Abdulkerim, H.S., Selleck, W., Jayaram, H., *et al.* (2017). Characterization of the interplay between DNA repair and CRISPR/Cas9-induced DNA lesions at an endogenous locus. Nature Communications *8*, 13905.

[801] Cavaleiro, A.M., Kim, S.H., Seppälä, S., Nielsen, M.T., and Nørholm, M.H.H. (2015). Accurate DNA Assembly and Genome Engineering with Optimized Uracil Excision Cloning. ACS Synthetic Biology *4*, 1042-1046.

[802] Chen, P.-F., Chen, T., Forman, T.E., Swanson, A.C., O'Kelly, B., Dwyer, S.A., Buttermore, E.D., Kleiman, R., Js Carrington, S., Lavery, D.J., *et al.* (2021). Generation and characterization of human induced pluripotent stem cells (iPSCs) from three male and three female patients with CDKL5 Deficiency Disorder (CDD). Stem Cell Research *53*, 102276.

[803] Clement, K., Rees, H., Canver, M.C., Gehrke, J.M., Farouni, R., Hsu, J.Y., Cole, M.A., Liu, D.R., Joung, J.K., Bauer, D.E., *et al.* (2019). CRISPResso2 provides accurate and rapid genome editing sequence analysis. Nature Biotechnology *37*, 224-226.

【表４４－３】

[804] Dang, C.V., and Lee, W.M. (1988). Identification of the human c-myc protein nuclear translocation signal. Molecular and Cellular Biology *8*, 4048-4054.

[805] Engler, C., Kandzia, R., and Marillonnet, S. (2008). A One Pot, One Step, Precision Cloning Method with High Throughput Capability. PLoS ONE *3*, e3647.

[806] Fang, W.H., and Modrich, P. (1993). Human strand-specific mismatch repair occurs by a bidirectional mechanism similar to that of the bacterial reaction. Journal of Biological Chemistry *268*, 11838-11844.

[807] Fishel, R., Lescoe, M.K., Rao, M.R.S., Copeland, N.G., Jenkins, N.A., Garber, J., Kane, M., and Kolodner, R. (1993). The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer. Cell *75*, 1027-1038.

[808] Geng, H., Du, C., Chen, S., Salerno, V., Manfredi, C., and Hsieh, P. (2011). In vitro studies of DNA mismatch repair proteins. Analytical Biochemistry *413*, 179-184.

[809] Genschel, J., Bazemore, L.R., and Modrich, P. (2002). Human Exonuclease I Is Required for 5′ and 3′ Mismatch Repair. Journal of Biological Chemistry *277*, 13302-13311.

[810] Genschel, J., Littman, S.J., Drummond, J.T., and Modrich, P. (1998). Isolation of MutSβ from Human Cells and Comparison of the Mismatch Repair Specificities of MutSβ and MutSα. Journal of Biological Chemistry *273*, 19895-19901.

[811] Gilbert, Luke A., Horlbeck, Max A., Adamson, B., Villalta, Jacqueline E., Chen, Y., Whitehead, Evan H., Guimaraes, C., Panning, B., Ploegh, Hidde L., Bassik, Michael C., *et al.* (2014). Genome-Scale CRISPR-Mediated Control of Gene Repression and Activation. Cell *159*, 647-661.

[812] Gilbert, Luke A., Larson, Matthew H., Morsut, L., Liu, Z., Brar, Gloria A., Torres, Sandra E., Stern-Ginossar, N., Brandman, O., Whitehead, Evan H., Doudna, Jennifer A., *et al.* (2013). CRISPR-Mediated Modular RNA-Guided Regulation of Transcription in Eukaryotes. Cell *154*, 442-451.

[813] Gueneau, E., Dherin, C., Legrand, P., Tellier-Lebegue, C., Gilquin, B., Bonnesoeur, P., Londino, F., Quemener, C., Le Du, M.-H., Márquez, J.A., *et al.* (2013). Structure of the MutLα C-terminal domain reveals how Mlh1 contributes to Pms1 endonuclease site. Nature Structural & Molecular Biology *20*, 461-468.

【表４４－４】

[814] Guerrette, S., Acharya, S., and Fishel, R. (1999). The Interaction of the Human MutL Homologues in Hereditary Nonpolyposis Colon Cancer. Journal of Biological Chemistry *274*, 6336-6341.

[815] Gupta, S., Gellert, M., and Yang, W. (2012). Mechanism of mismatch recognition revealed by human MutSβ bound to unpaired DNA loops. Nature Structural & Molecular Biology *19*, 72-78.

[816] Hempelmann, J.A., Scroggins, S.M., Pritchard, C.C., and Salipante, S.J. (2015). MSIplus for Integrated Colorectal Cancer Molecular Testing by Next-Generation Sequencing. The Journal of Molecular Diagnostics *17*, 705-714.

[817] Hussmann, J.A., Ling, J., Ravisankar, P., Yan, J., Cirincione, A., Xu, A., Simpson, D., Yang, D., Bothmer, A., Cotta-Ramusino, C., *et al.* (2021). Repair-seq enables systematic mapping of DNA repair processes in genome editing. Submitted.

[818] Iaccarino, I., Marra, G., and Palomba, F.J., J. (1998). hMSH2 and hMSH6 play distinct roles in mismatch binding and contribute differently to the ATPase activity of hMutSalpha. The EMBO Journal *17*, 2677-2686.

[819] Ingram, V.M. (1956). A Specific Chemical Difference Between the Globins of Normal Human and Sickle-Cell Anæmia Hæmoglobin. Nature *178*, 792-794.

[820] Iyer, R.R., Pluciennik, A., Burdett, V., and Modrich, P.L. (2006). DNA Mismatch Repair: Functions and Mechanisms. Chemical Reviews *106*, 302-323.

[821] Jin, S., Lin, Q., Luo, Y., Zhu, Z., Liu, G., Li, Y., Chen, K., Qiu, J.-L., and Gao, C. (2021). Genome-wide specificity of prime editors in plants. Nature Biotechnology.

[822] Kadyrov, F.A., Dzantiev, L., Constantin, N., and Modrich, P. (2006). Endonucleolytic Function of MutLα in Human Mismatch Repair. Cell *126*, 297-308.

[823] Kim, D.Y., Moon, S.B., Ko, J.-H., Kim, Y.-S., and Kim, D. (2020). Unbiased investigation of specificities of prime editing systems in human cells. Nucleic Acids Research *48*, 10576-10589.

[824] Kim, J.H., Lee, S.-R., Li, L.-H., Park, H.-J., Park, J.-H., Lee, K.Y., Kim, M.-K., Shin, B.A., and Choi, S.-Y. (2011). High Cleavage Efficiency of a 2A Peptide Derived from Porcine Teschovirus-1 in Human Cell Lines, Zebrafish and Mice. PLoS ONE *6*, e18556.

[825] Kunkel, T.A., and Erie, D.A. (2005). DNA mismatch repair. Annu Rev Biochem *74*, 681-710.

【表４４－５】

[826] Lahue, R.S., Au, K.G., and Modrich, P. (1989). DNA mismatch correction in a defined system. Science *245*, 160.

[827] Leach, F.S., Nicolaides, N.C., Papadopoulos, N., Liu, B., Jen, J., Parsons, R., Peltomäki, P., Sistonen, P., Aaltonen, L.A., Nyström-Lahti, M., *et al.* (1993). Mutations of a mutS homolog in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Cell *75*, 1215-1225.

[828] Li, G.-M. (2008). Mechanisms and functions of DNA mismatch repair. Cell Research *18*, 85-98.

[829] Lin, Q., Zong, Y., Xue, C., Wang, S., Jin, S., Zhu, Z., Wang, Y., Anzalone, A.V., Raguram, A., Doman, J.L., *et al.* (2020). Prime genome editing in rice and wheat. Nature Biotechnology *38*, 582-585.

[830] Liu, P., Liang, S.-Q., Zheng, C., Mintzer, E., Zhao, Y.G., Ponnienselvan, K., Mir, A., Sontheimer, E.J., Gao, G., Flotte, T.R., *et al.* (2021). Improved prime editors enable pathogenic allele correction and cancer modelling in adult mice. Nature Communications *12*.

[831] Liu, S., Wang, Q., Yu, X., Li, Y., Guo, Y., Liu, Z., Sun, F., Hou, W., Li, C., Wu, L., *et al.* (2018). HIV-1 inhibition in cells with CXCR4 mutant genome created by CRISPR-Cas9 and piggyBac recombinant technologies. Scientific Reports *8*.

[832] Liu, Y., Li, X., He, S., Huang, S., Li, C., Chen, Y., Liu, Z., Huang, X., and Wang, X. (2020). Efficient generation of mouse models with the prime editing system. Cell Discovery *6*.

[833] Lujan, S.A., Clausen, A.R., Clark, A.B., MacAlpine, H.K., MacAlpine, D.M., Malc, E.P., Mieczkowski, P.A., Burkholder, A.B., Fargo, D.C., Gordenin, D.A., *et al.* (2014). Heterogeneous polymerase fidelity and mismatch repair bias genome variation and composition. Genome Res *24*, 1751-1764.

[834] Mead, S., Whitfield, J., Poulter, M., Shah, P., Uphill, J., Campbell, T., Al-Dujaily, H., Hummerich, H., Beck, J., Mein, C.A., *et al.* (2009). A Novel Protective Prion Protein Variant that Colocalizes with Kuru Exposure. New England Journal of Medicine *361*, 2056-2065.

[835] Nelson, J.W., Randolph, P.B., Shen, S.P., Everette, K.A., Chen, P.J., Anzalone, A.V., Newby, G.A., An, M., Chen, J.C., and Liu, D.R. (2021). Engineered pegRNAs that improve prime editing efficiency. Submitted.

[836] Olson, H.E., Demarest, S.T., Pestana-Knight, E.M., Swanson, L.C., Iqbal, S., Lal, D., Leonard, H., Cross, J.H., Devinsky, O., and Benke, T.A. (2019). Cyclin-Dependent Kinase-Like 5 Deficiency Disorder: Clinical Review. Pediatric Neurology *97*, 18-25.

【表４４－６】

[837] Parsons, R., Li, G.-M., Longley, M.J., Fang, W.-H., Papadopoulos, N., Jen, J., De La Chapelle, A., Kinzler, K.W., Vogelstein, B., and Modrich, P. (1993). Hypermutability and mismatch repair deficiency in RER+ tumor cells. Cell *75*, 1227-1236.

[838] Petri, K., Zhang, W., Ma, J., Schmidts, A., Lee, H., Horng, J.E., Kim, D.Y., Kurt, I.C., Clement, K., Hsu, J.Y., *et al.* (2021). CRISPR prime editing with ribonucleoprotein complexes in zebrafish and primary human cells. Nature Biotechnology.

[839] Plotz, G., Raedle, J., Brieger, A., Trojan, J., and Zeuzem, S. (2003). N-terminus of hMLH1 confers interaction of hMutL and hMutL with hMutS. Nucleic Acids Research *31*, 3217-3226.

[840] Pluciennik, A., Dzantiev, L., Iyer, R.R., Constantin, N., Kadyrov, F.A., and Modrich, P. (2010). PCNA function in the activation and strand direction of MutL endonuclease in mismatch repair. Proceedings of the National Academy of Sciences *107*, 16066-16071.

[841] Ran, F.A., Cong, L., Yan, W.X., Scott, D.A., Gootenberg, J.S., Kriz, A.J., Zetsche, B., Shalem, O., Wu, X., Makarova, K.S., *et al.* (2015). In vivo genome editing using Staphylococcus aureus Cas9. Nature *520*, 186-191.

[842] Räschle, M., Dufner, P., Marra, G., and Jiricny, J. (2002). Mutations within the hMLH1 and hPMS2 Subunits of the Human MutLα Mismatch Repair Factor Affect Its ATPase Activity, but Not Its Ability to Interact with hMutSα. Journal of Biological Chemistry *277*, 21810-21820.

[843] Schene, I.F., Joore, I.P., Oka, R., Mokry, M., Van Vugt, A.H.M., Van Boxtel, R., Van Der Doef, H.P.J., Van Der Laan, L.J.W., Verstegen, M.M.A., Van Hasselt, P.M., *et al.* (2020). Prime editing for functional repair in patient-derived disease models. Nature Communications *11*.

[844] Shcherbakova, P.V., and Kunkel, T.A. (1999). Mutator phenotypes conferred by MLH1 overexpression and by heterozygosity for mlh1 mutations. Molecular and cellular biology *19*, 3177-3183.

[845] Sockolosky, J.T., Trotta, E., Parisi, G., Picton, L., Su, L.L., Le, A.C., Chhabra, A., Silveria, S.L., George, B.M., King, I.C., *et al.* (2018). Selective targeting of engineered T cells using orthogonal IL-2 cytokine-receptor complexes. Science *359*, 1037-1042.

[846] Spencer, J.M., and Zhang, X. (2017). Deep mutational scanning of S. pyogenes Cas9 reveals important functional domains. Scientific Reports *7*.

【表４４－７】

[847] Strand, M., Prolla, T.A., Liskay, R.M., and Petes, T.D. (1993). Destabilization of tracts of simple repetitive DNA in yeast by mutations affecting DNA mismatch repair. Nature *365*, 274-276.

[848] Su, S.S., Lahue, R.S., Au, K.G., and Modrich, P. (1988). Mispair specificity of methyl-directed DNA mismatch correction in vitro. Journal of Biological Chemistry *263*, 6829-6835.

[849] Sugawara, N., Goldfarb, T., Studamire, B., Alani, E., and Haber, J.E. (2004). Heteroduplex rejection during single-strand annealing requires Sgs1 helicase and mismatch repair proteins Msh2 and Msh6 but not Pms1. Proceedings of the National Academy of Sciences *101*, 9315-9320.

[850] Supek, F., and Lehner, B. (2015). Differential DNA mismatch repair underlies mutation rate variation across the human genome. Nature *521*, 81-84.

[851] Sürün, D., Schneider, A., Mircetic, J., Neumann, K., Lansing, F., Paszkowski-Rogacz, M., Hänchen, V., Lee-Kirsch, M.A., and Buchholz, F. (2020). Efficient Generation and Correction of Mutations in Human iPS Cells Utilizing mRNAs of CRISPR Base Editors and Prime Editors. Genes *11*, 511.

[852] Thomas, D.C., Roberts, J.D., and Kunkel, T.A. (1991). Heteroduplex repair in extracts of human HeLa cells. Journal of Biological Chemistry *266*, 3744-3751.

[853] Tomer, G., Buermeyer, A.B., Nguyen, M.M., and Liskay, R.M. (2002). Contribution of human mlh1 and pms2 ATPase activities to DNA mismatch repair. J Biol Chem *277*, 21801-21809.

[854] Tran, H.T., Keen, J.D., Kricker, M., Resnick, M.A., and Gordenin, D.A. (1997). Hypermutability of homonucleotide runs in mismatch repair and DNA polymerase proofreading yeast mutants. Molecular and Cellular Biology *17*, 2859-2865.

[855] Trojan, J., Zeuzem, S., Randolph, A., Hemmerle, C., Brieger, A., Raedle, J., Plotz, G., Jiricny, J., and Marra, G. (2002). Functional analysis of hMLH1 variants and HNPCC-related mutations using a human expression system. Gastroenterology *122*, 211-219.

[856] Tsai, S.Q., Nguyen, N.T., Malagon-Lopez, J., Topkar, V.V., Aryee, M.J., and Joung, J.K. (2017). CIRCLE-seq: a highly sensitive in vitro screen for genome-wide CRISPR–Cas9 nuclease off-targets. Nature Methods *14*, 607-614.

[857] Umar, A., Boland, C.R., Terdiman, J.P., Syngal, S., Chapelle, A.D.L., Ruschoff, J., Fishel, R., Lindor, N.M., Burgart, L.J., Hamelin, R., *et al.* (2004). Revised Bethesda Guidelines

【表４４－８】

for Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (Lynch Syndrome) and Microsatellite Instability. JNCI Journal of the National Cancer Institute *96*, 261-268.

[858] Umar, A., Boyer, J.C., and Kunkel, T.A. (1994). DNA loop repair by human cell extracts. Science *266*, 814.

[859] Warren, J.J., Pohlhaus, T.J., Changela, A., Iyer, R.R., Modrich, P.L., and Beese, Lorena S. (2007). Structure of the Human MutSα DNA Lesion Recognition Complex. Molecular Cell *26*, 579-592.

[860] Wu, J., Corbett, A.H., and Berland, K.M. (2009). The Intracellular Mobility of Nuclear Import Receptors and NLS Cargoes. Biophysical Journal *96*, 3840-3849.

[861] Zhang, Y., Yuan, F., Presnell, S.R., Tian, K., Gao, Y., Tomkinson, A.E., Gu, L., and Li, G.-M. (2005). Reconstitution of 5′-Directed Human Mismatch Repair in a Purified System. Cell *122*, 693-705.

[862] Zhou, B.P., Liao, Y., Xia, W., Spohn, B., Lee, M.-H., and Hung, M.-C. (2001). Cytoplasmic localization of p21Cip1/WAF1 by Akt-induced phosphorylation in HER-2/neu-overexpressing cells. Nature Cell Biology *3*, 245-252.

【０７６５】

均等物及び範囲

クレームにおいて、「a」、「an」、及び「the」等の冠詞は、1又は1より多いことを意味してもよいが、それと反する指示がないか、又はそれとは別に、文脈から明らかでない場合に限る。ある群の1以上のメンバー間に「又は」を包含する態様又は記載は、その群のメンバーのうち、1つ、1つより多いか、又は、全てが、所定の産物又はプロセスに存在するか、それに採用されるか、又はそれとは別に、それに関係があるか、を満たすと考えられるが、それと反する指示がないか、又はそれとは別に、文脈から明らかでない場合に限る。本発明は、その群のうち、正確に1つのメンバーが、所定の産物又はプロセスに存在するか、それに採用されるか、又はそれとは別に、それに関係がある態様を包含する。本発明は、その群のメンバーのうち、1つより多いか又は全てが、所定の産物又はプロセスに存在するか、それに採用されるか、又はそれとは別に、それに関係がある態様を包含する。

【０７６６】

更には、本開示は、列挙されたクレームの1以上からの1以上の限定、要素、節、及び記述用語(descriptive terms)が、別のクレーム中へ導入される、全ての変動、組み合わせ、及び順列を包括する。例えば、別のクレームに従属するいずれのクレームも、同じ基本クレームに従属するいずれか他のクレーム中に見出される1以上の限定を包含するように修飾され得る。要素が、例として、マーカッシュ群形式において列挙されたものとして提示されている場合、要素の各下位群もまた開示されており、いずれの要素(単数又は複数)も群から除去され得る。一般に、本発明、又は本発明の側面が、特定の要素及び/又は特長を含むとして見なされる場合、本発明のある側面又は本発明のある態様は、かかる要素及び/又は特長からなるか、又は実質的に次いでなると理解されるべきである。簡潔さを目的として、それらの態様は、本明細書中、in haec verbaで具体的に表明されていない。用語「含むこと(comprising)」及び「含有すること(containing)」が、オープンであることを意図し、追加の要素又は工程の包含を容認することにもまた留意され

たい。範囲が与えられるとき、エンドポイントも包含される。更には、別段の指示がないか、又はそれとは別に、文脈及び当業者の理解から明らかでない場合に限り、範囲として表現された値は、いずれか具体的な値、又は本発明の異なる態様において述べられた範囲内の部分範囲を、文脈が明確に別段の指図をしない限り範囲の下限の単位の10倍まで、想定し得る。

【０７６７】

本出願は、種々の発行済み特許、公開特許出願、雑誌記事、及び他の公刊物を参照し、これらの全ては参照によって本明細書に組み込まれる。組み込まれる参照のいずれかと本明細書との間に矛盾がある場合、本明細書がコントロールする(control)ものとする。加えて、先行技術に属する本発明のいずれか特定の態様は、クレームのいずれかの1以上からはっきりと除外されてもよい。かかる態様は当業者に知られていると思われるので、それらは、除外が本明細書においてはっきりと表明されていない場合であっても、除外されてもよい。本発明のいずれか特定の態様は、先行技術の存在に関するか否かにかかわらず、いずれかのクレームから、いずれかの理由で除外され得る。

【０７６８】

当業者は、本明細書に記載の具体的な態様の多くの均等物を認識するか、又はせいぜいルーチンな実験法を使用して確かめる能力があるであろう。本明細書に記載の本態様の範囲は、上の記載に限定されることを意図されず、むしろ添付のクレームに表明されている通りである。当業者は、以下の態様において定義される通り、本発明の精神又は範囲から逸脱せずに、この記載への種々の変化及び修飾がなされてもよいことを了解するであろう。

【図面】

【図１】

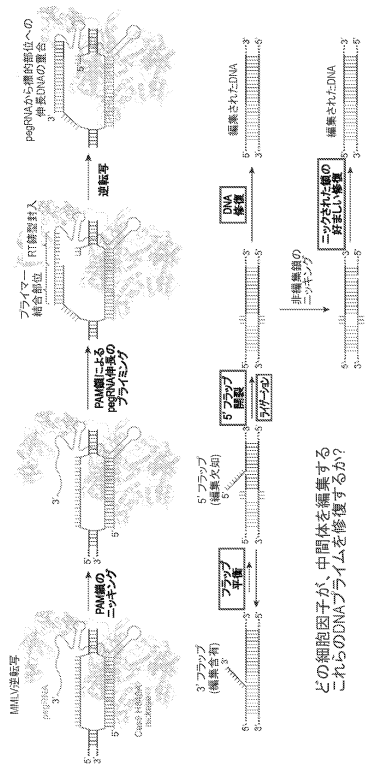


図1

【図２】

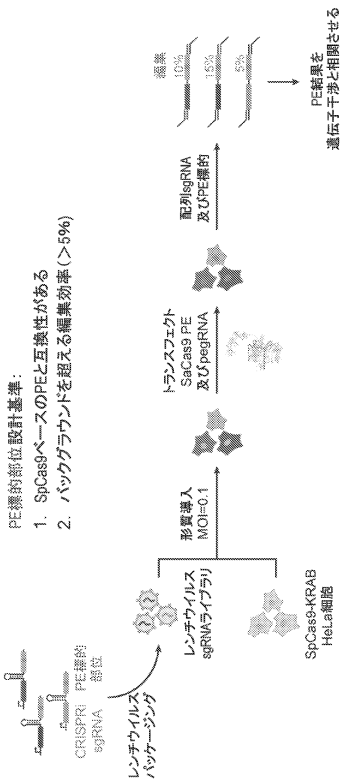


図2

【図３Ａ】

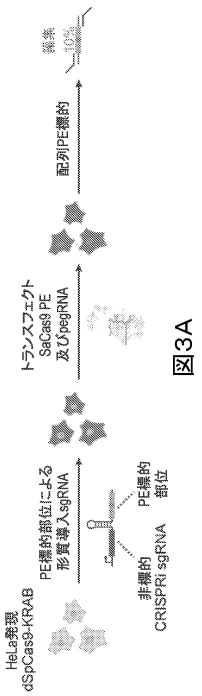


図3A

【図３Ｂ】

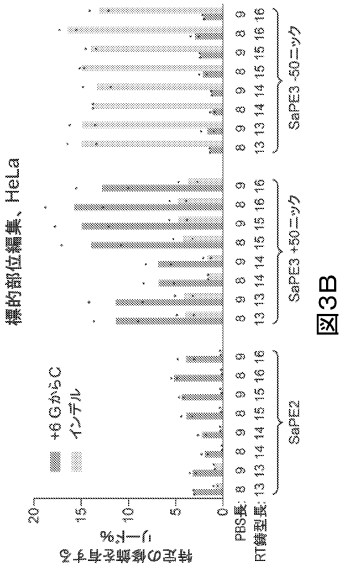


図3B

【図３Ｃ】

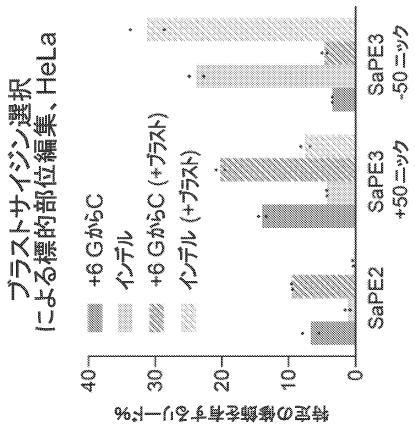


図3C

【図４Ａ】

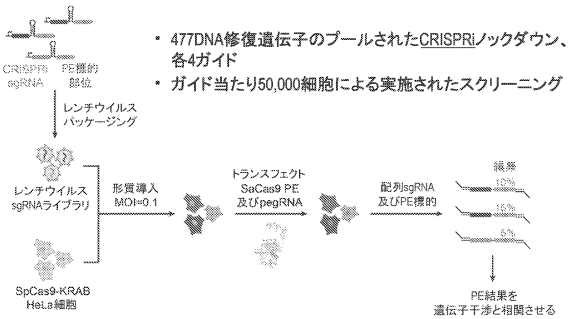


図4A

【図４Ｂ】

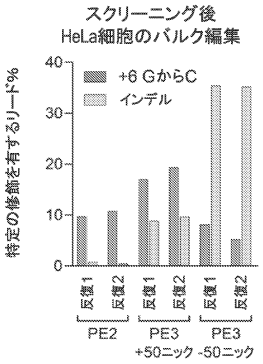


図4B

【図５Ａ】

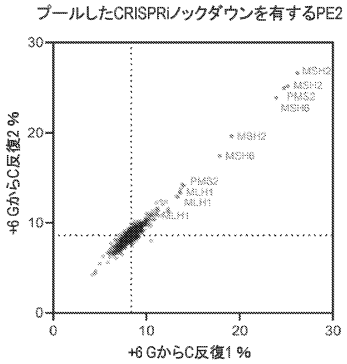


図5A

【図５Ｂ】

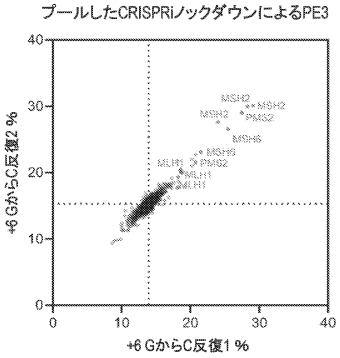


図5B

【図６Ａ】

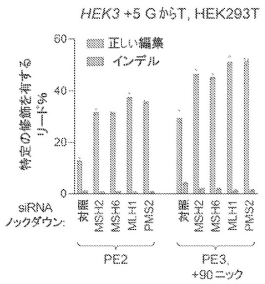


図6A

【図６Ｂ】

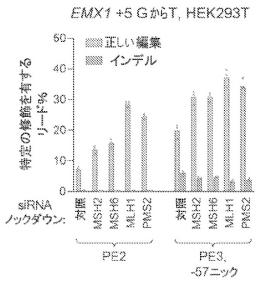


図6B

【図６Ｃ】

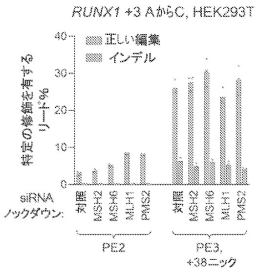


図6C

【図７Ａ】

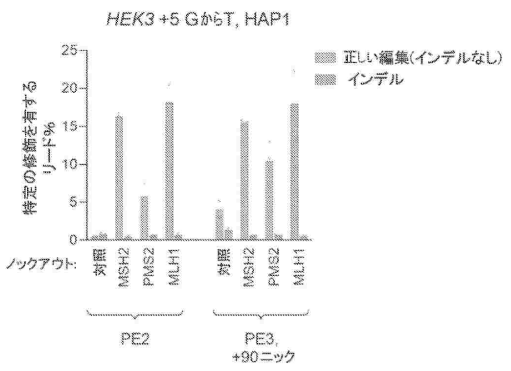


図7A

【図７Ｂ】

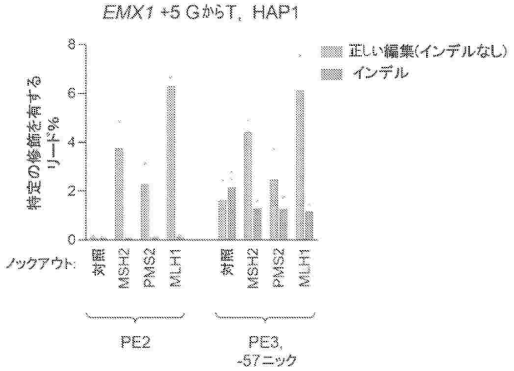


図7B

【図８Ａ】

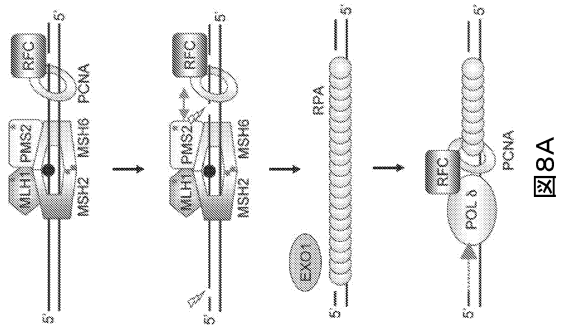


図8A

【図８Ｂ】

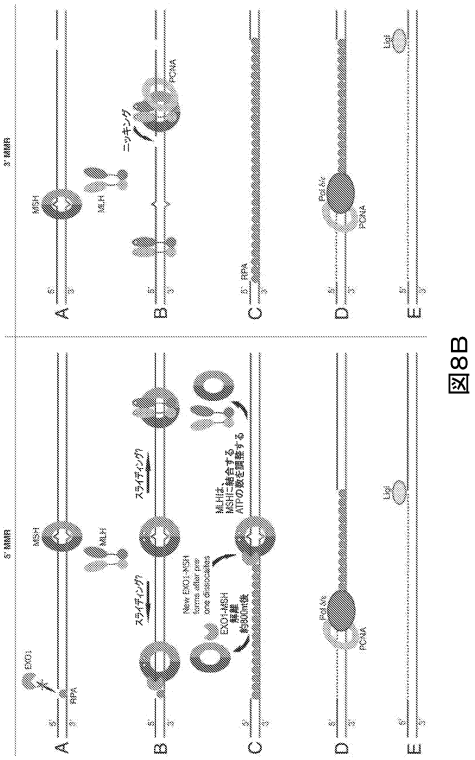


図8B

【図９Ａ】

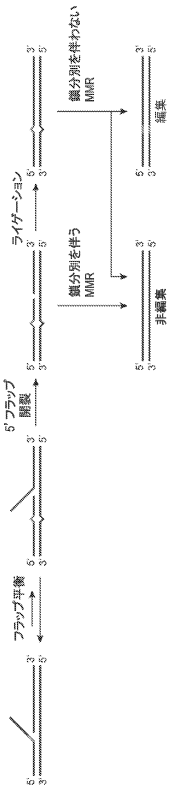


図9A

【図９Ｂ】

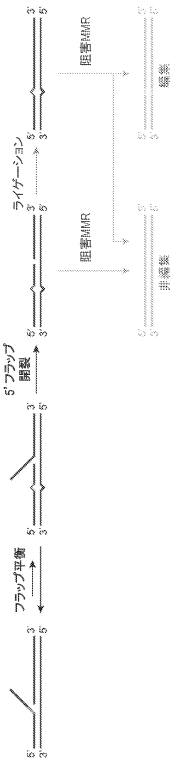


図9B

【図９Ｃ】

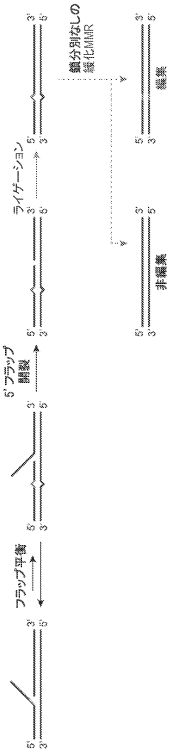


図9C

【図１０】

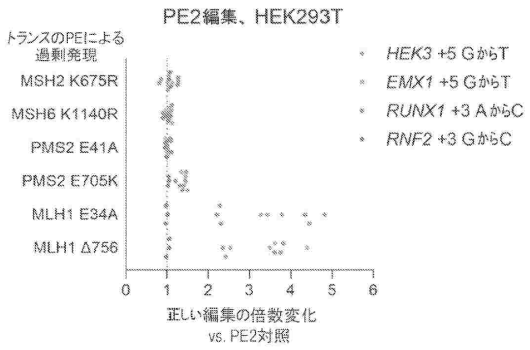


図10

【図１１Ａ】

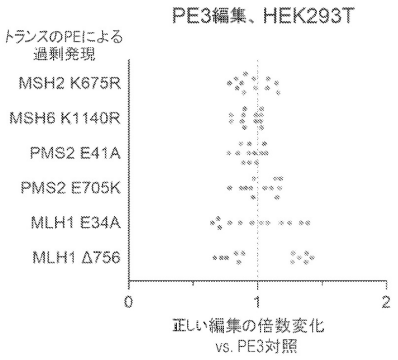


図11A

【図１１Ｂ】

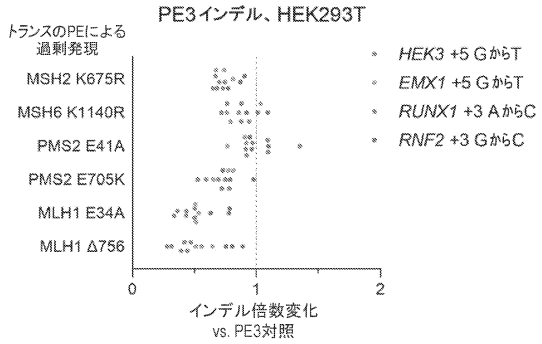


図11B

【図１２Ａ】

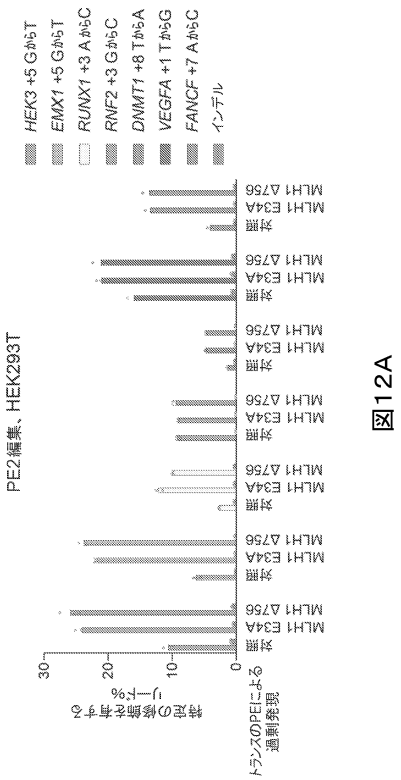


図12A

【図１２Ｂ】

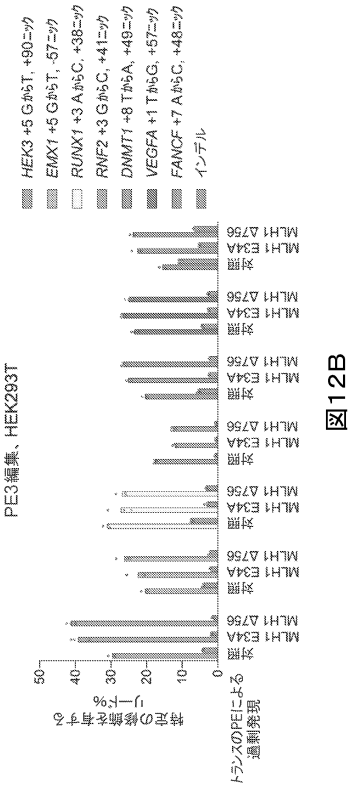


図12B

【図１３】

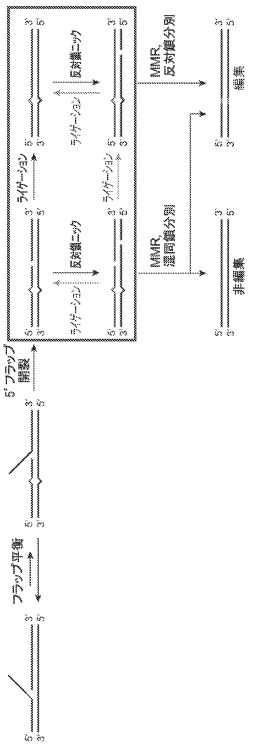


図13

【図１４】

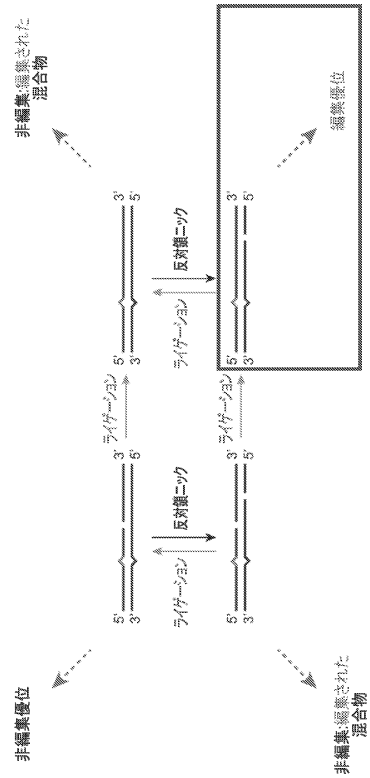


図14

【図１５Ａ】

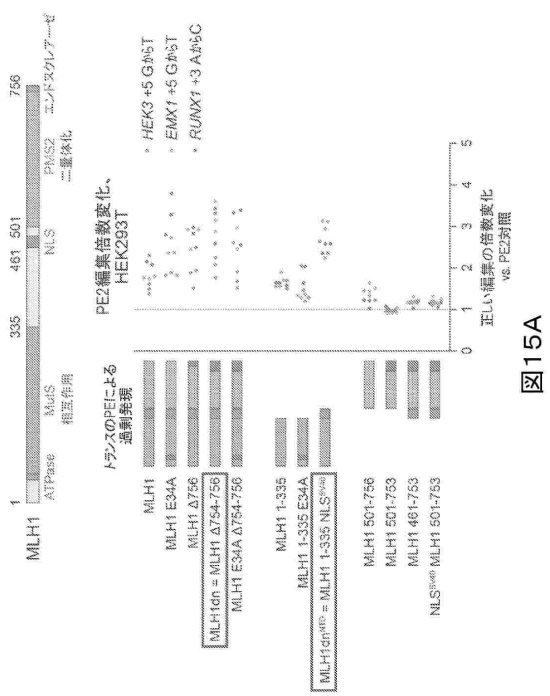


図15A

【図１５Ｂ】

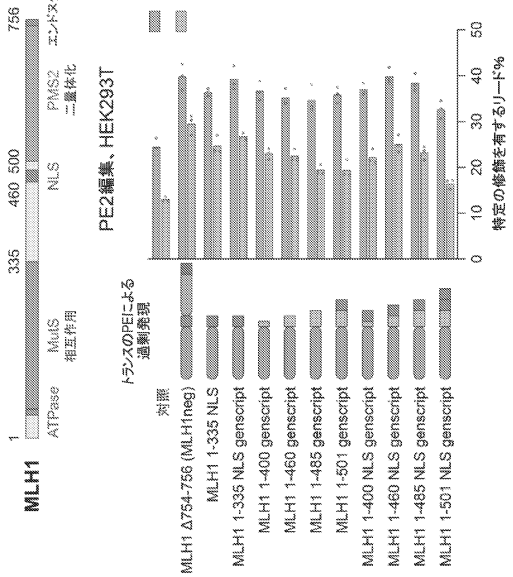


図15B

【図１５Ｃ】

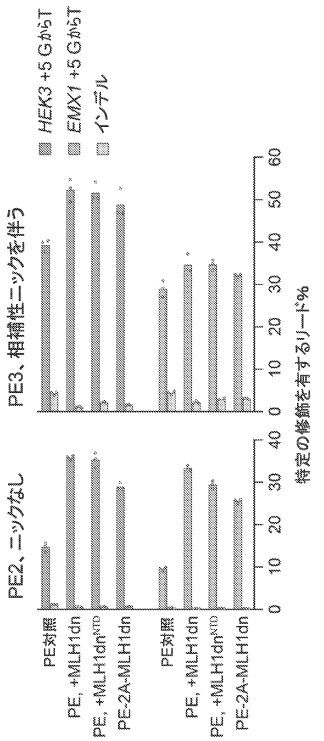


図15C

【図１５Ｄ】

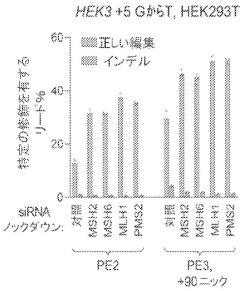


図15D

【図１５Ｅ】

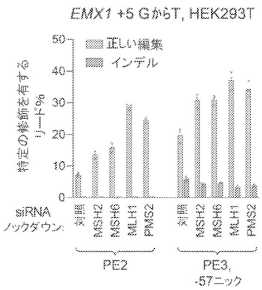


図15E

【図１５Ｆ】

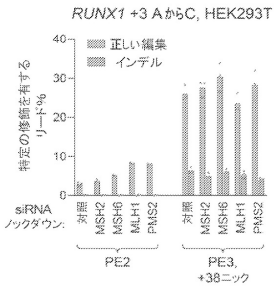


図15F

【図１５Ｇ】

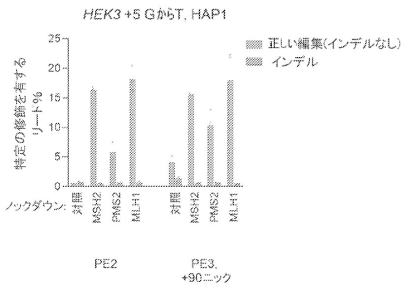


図15G

【図１５Ｈ】

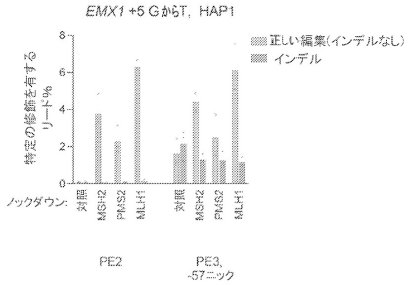


図15H

【図１６】

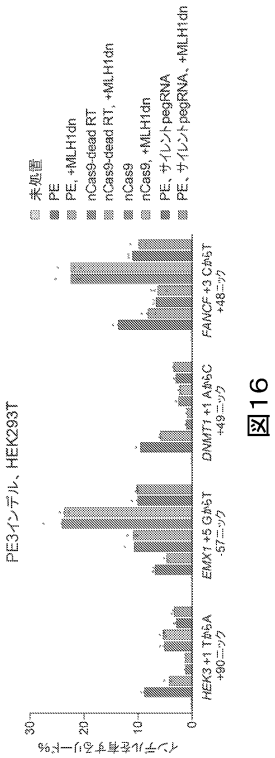


図16

【図１７】

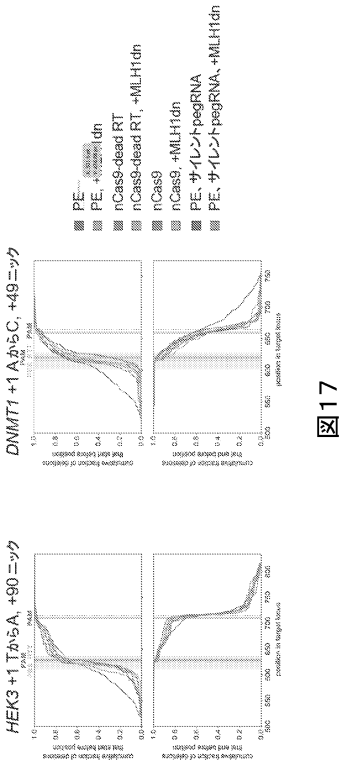


図17

【図１８】

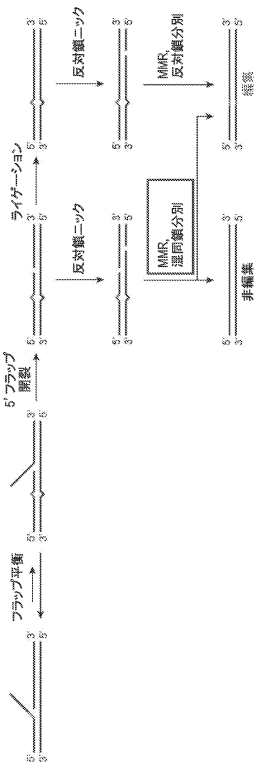


図18

【図１９Ａ】

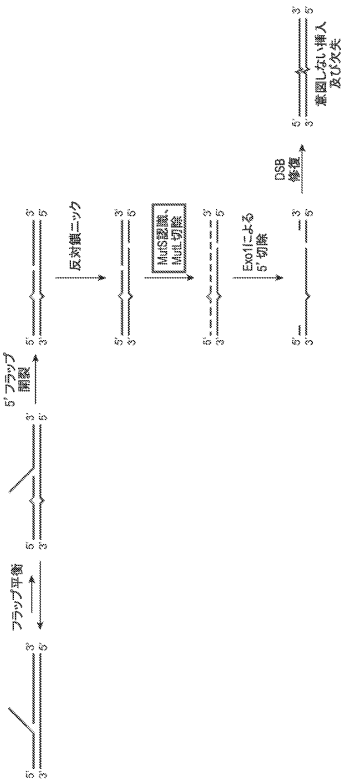


図19A

【図１９Ｂ】

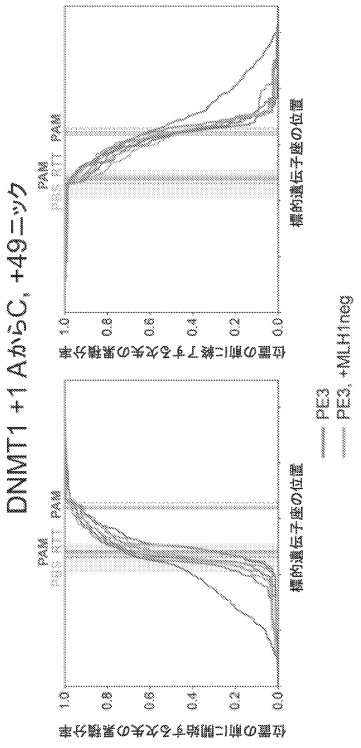


図19B

【図２０Ａ】

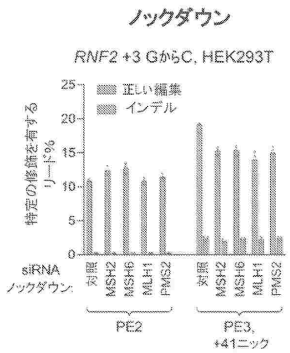


図20A

【図２０Ｂ】

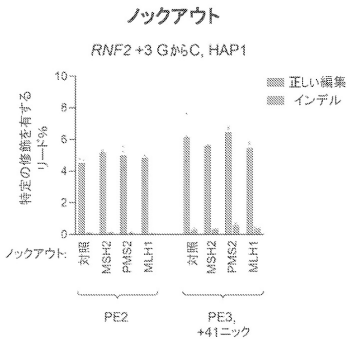


図20B

【図２１Ａ】

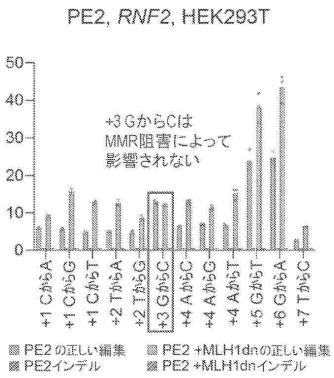


図21A

【図２１Ｂ】

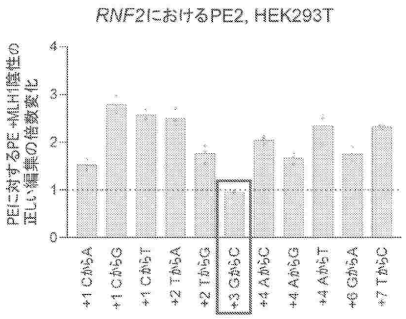


図21B

【図２１Ｃ】

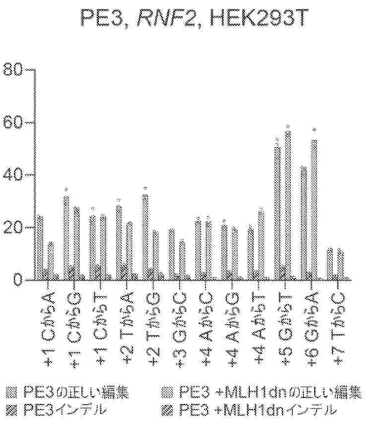


図21C

【図２２Ａ】

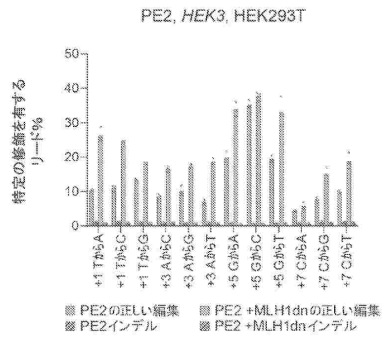


図22A

【図２２Ｂ】

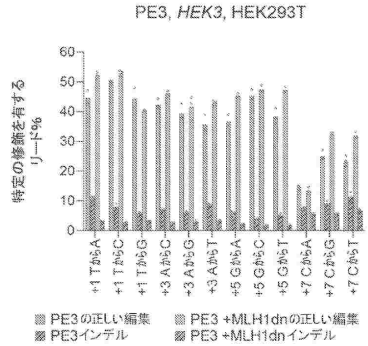


図22B

【図２３Ａ】

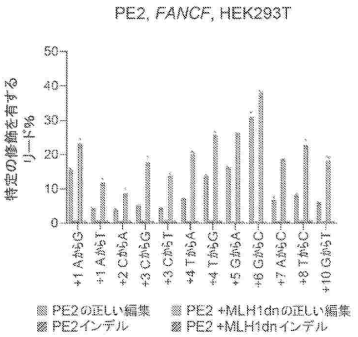


図23A

【図２３Ｂ】

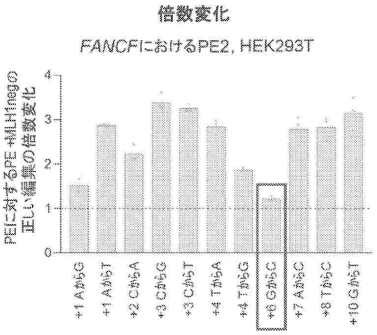


図23B

【図２３Ｃ】

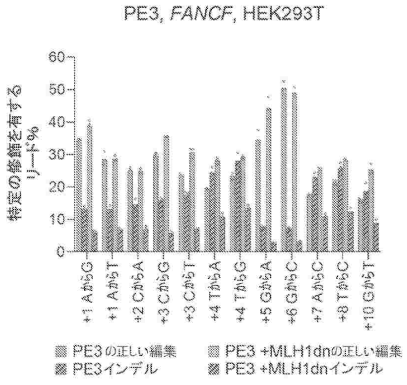


図23C

【図２３Ｄ】

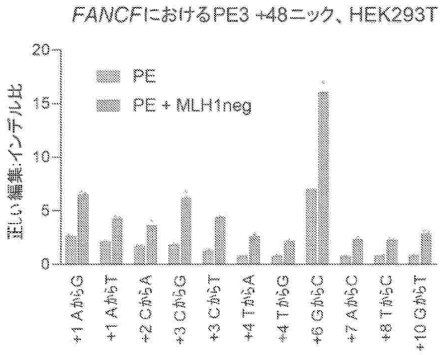


図23D

【図２４Ａ】

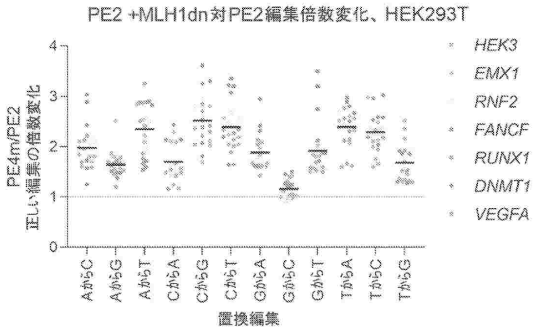


図24A

【図２４Ｂ】

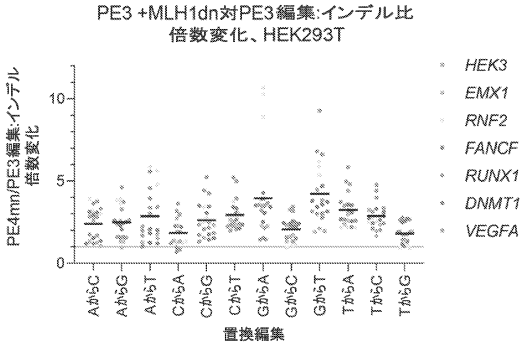


図24B

【図２５Ａ】

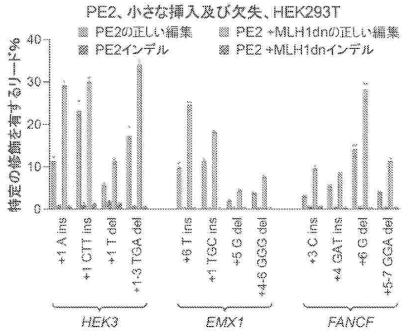


図25A

【図２５Ｂ】

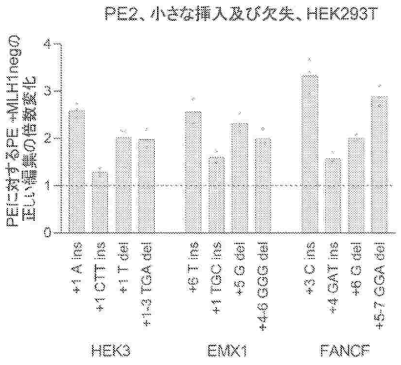


図25B

【図２５Ｃ】

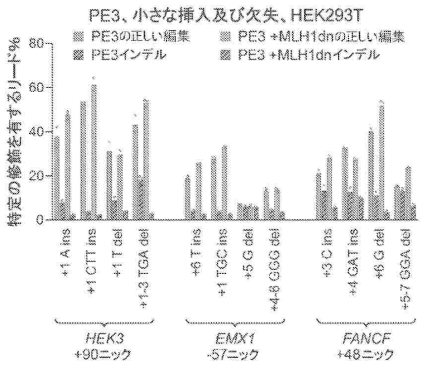


図25C

【図２５Ｄ】

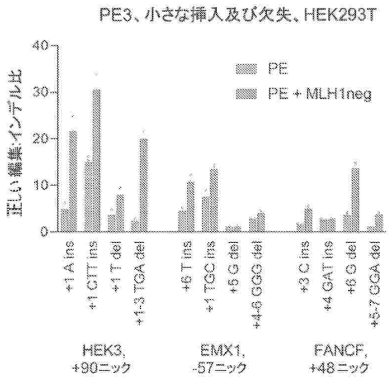


図25D

【図２６Ａ】

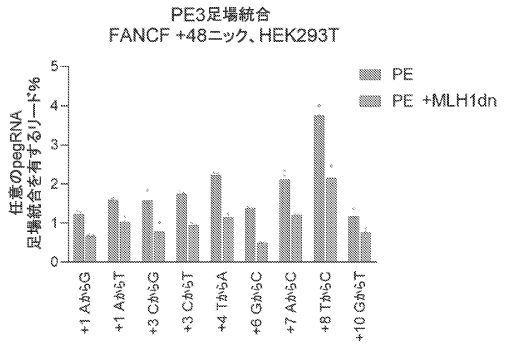


図26A

【図２６Ｂ】

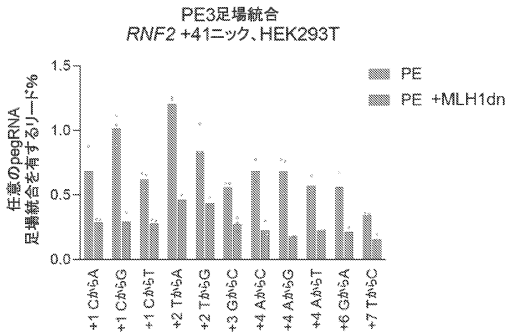


図26B

【図２７】

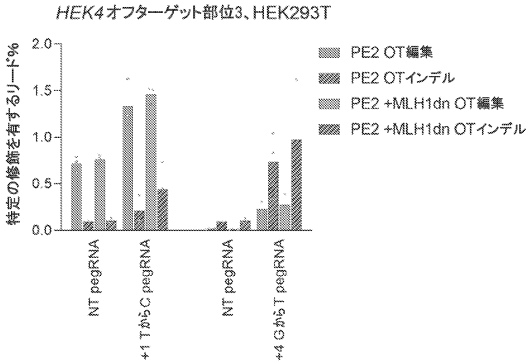


図27

【図２８Ａ】

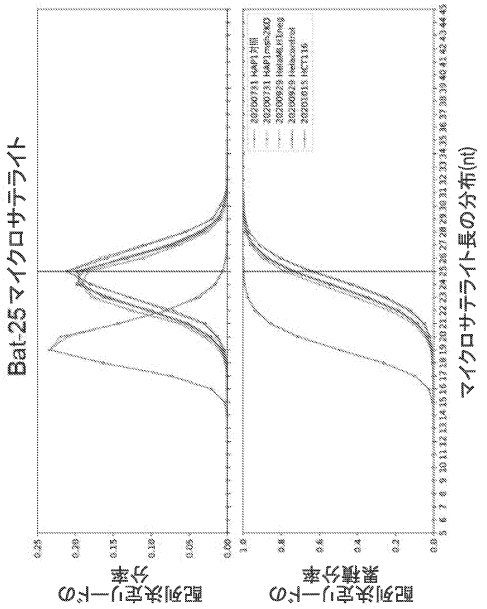


図28A

【図２８Ｂ】

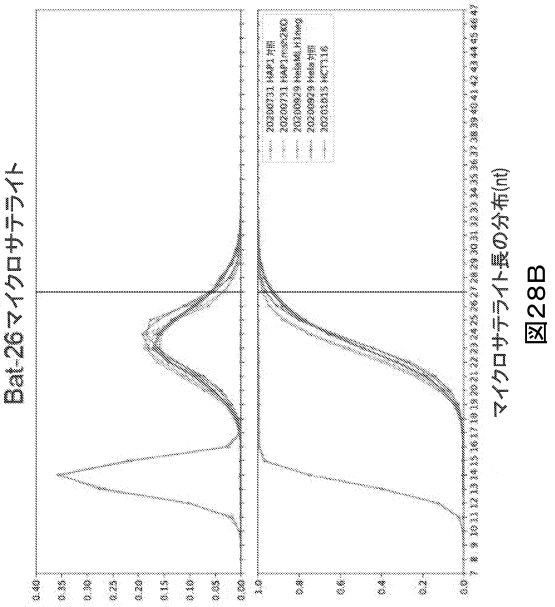


図28B

【図２９】

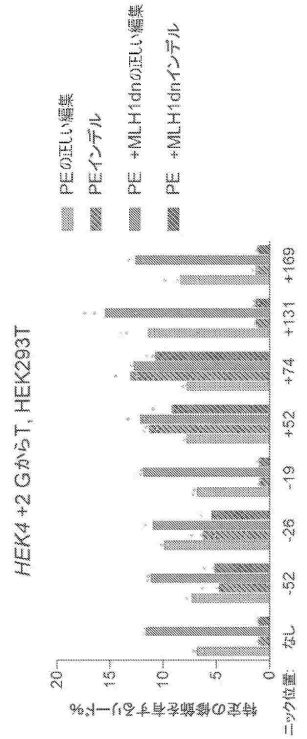


図29

【図３０】

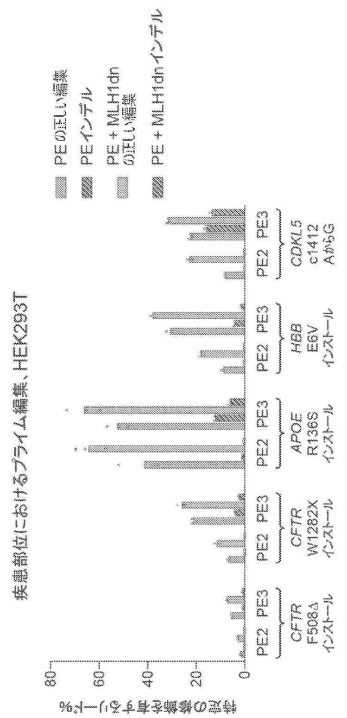


図30

【図３１】

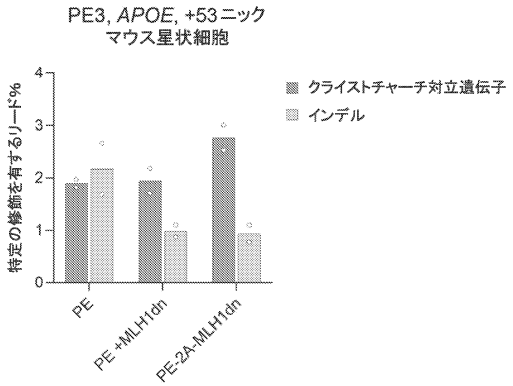


図31

【図３２】

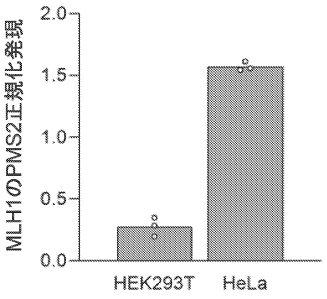


図32

【図３３Ａ】

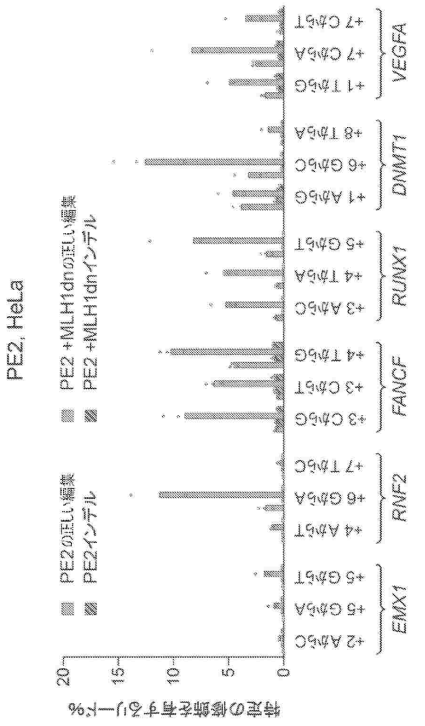


図33A

【図３３Ｂ】

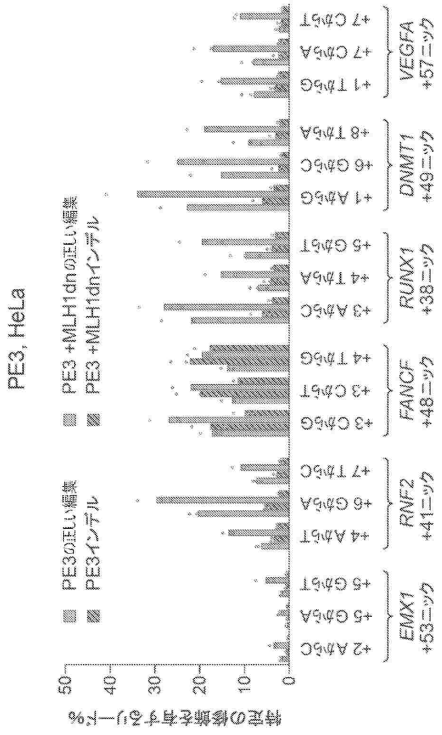


図33B

【図３４Ａ】

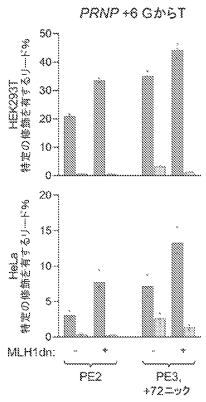


図34A

【図３４Ｂ】

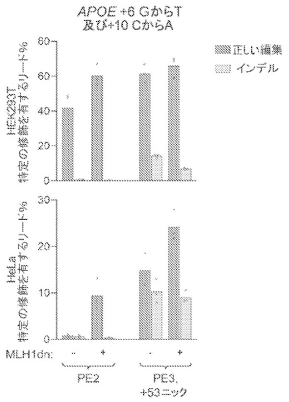


図34B

【図３５Ａ】

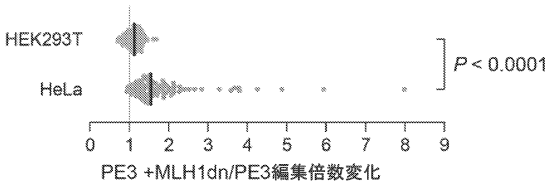


図35A

【図３５Ｂ】

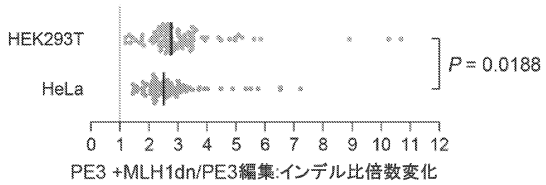


図35B

【図３６Ａ】

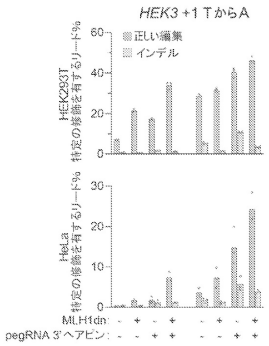


図36A

【図３６Ｂ】

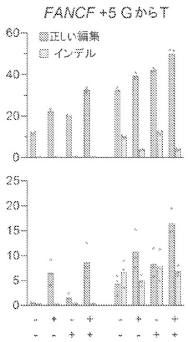


図36B

【図３６Ｃ】

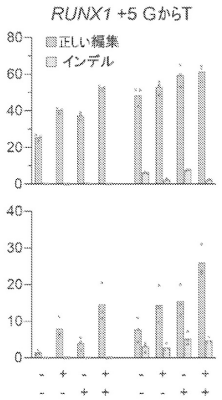


図36C

【図３６Ｄ】

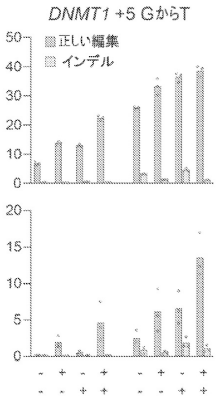


図36D

【図３７Ａ】

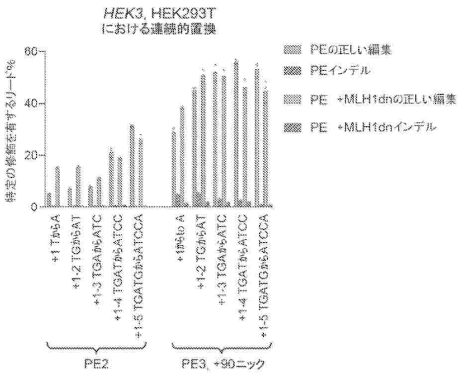


図37A

【図３７Ｂ】

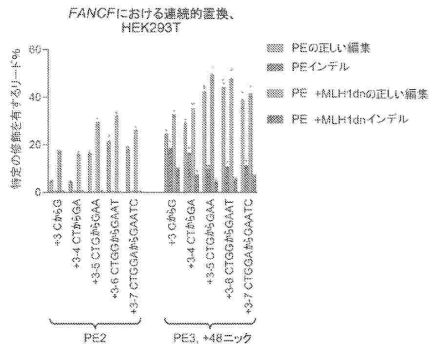


図37B

【図３８】

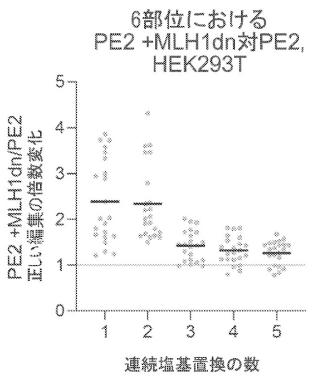


図38

【図３９Ａ】

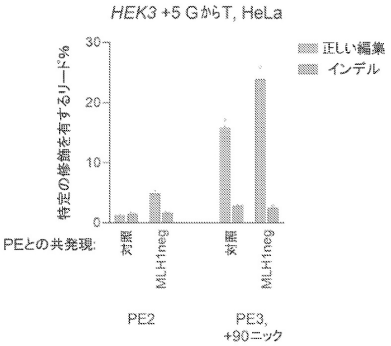


図39A

【図３９Ｂ】

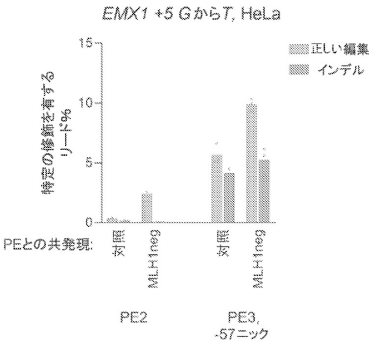


図39B

【図３９Ｃ】

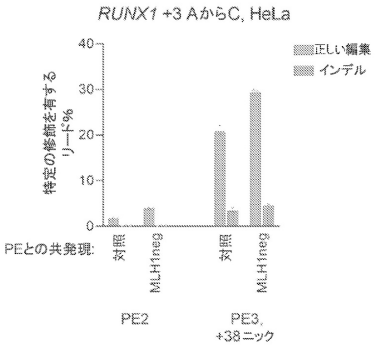


図39C

【図４０Ａ】

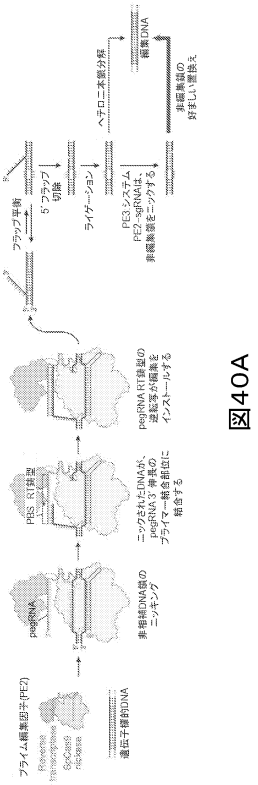


図40A

【図４０Ｂ】

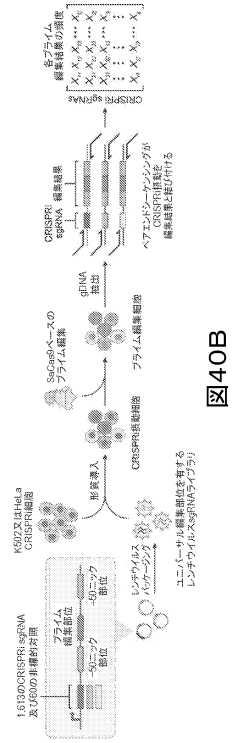


図40B

【図４０Ｃ－４０Ｄ】

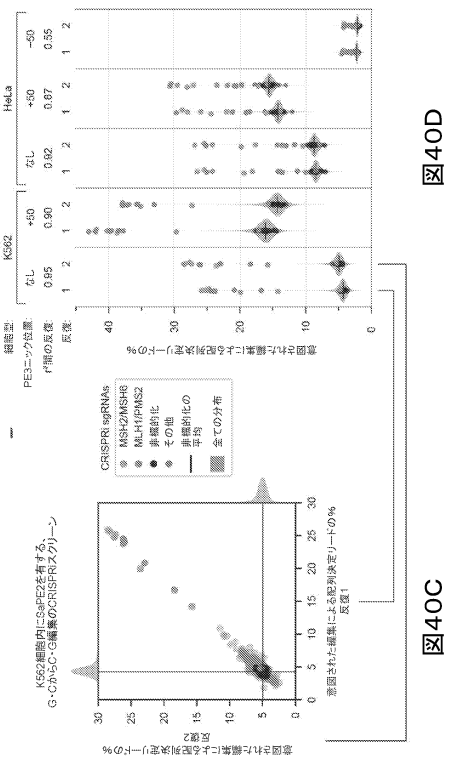


図40C

図40D

【図４０Ｅ】

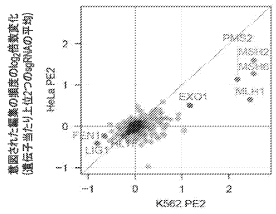


図40E

【図４０Ｆ】

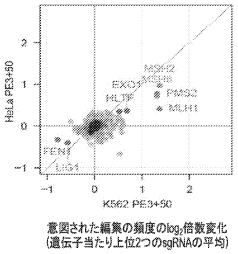


図40F

【図４０Ｇ】

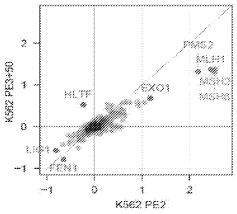


図40G

【図４１Ａ】

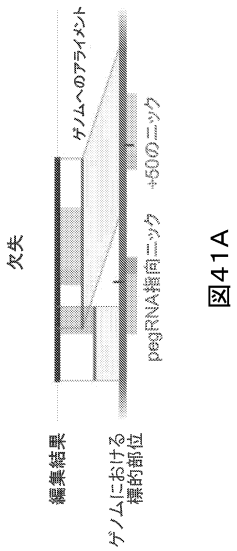


図41A

【図４１Ｂ】

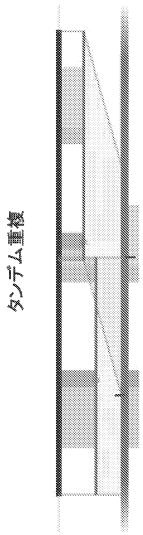


図41B

【図４１Ｃ】

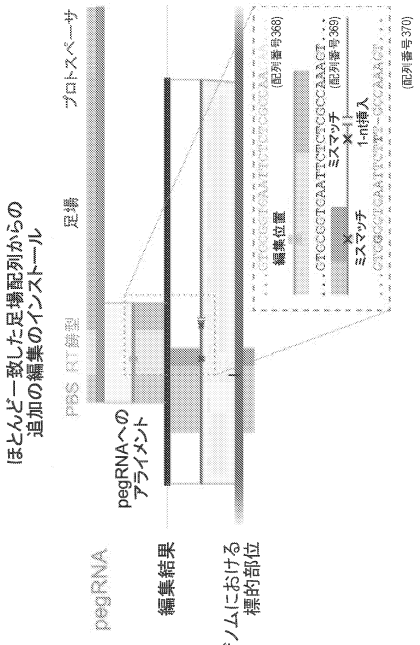


図41C

【図４１Ｄ】

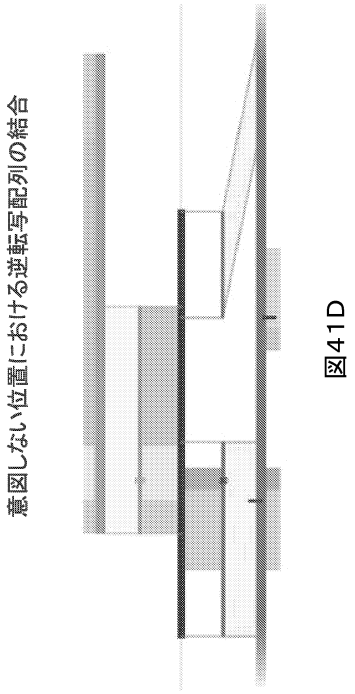


図41D

【図４１Ｅ】

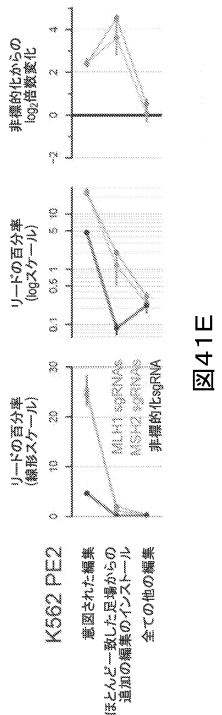


図41E

【図４１Ｆ】

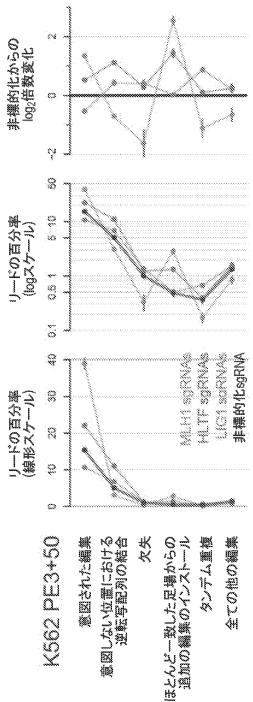


図41F

【図４１Ｇ－４１Ｈ】

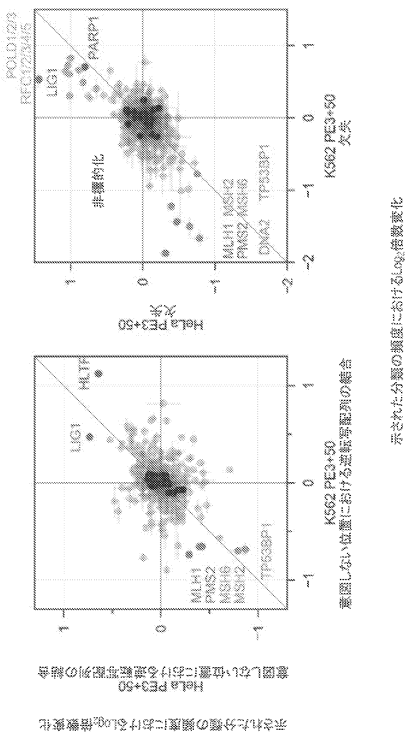


図41H

図41G

【図４１Ｉ】

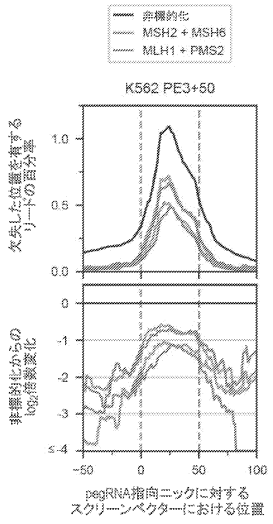


図41I

【図４１Ｊ】

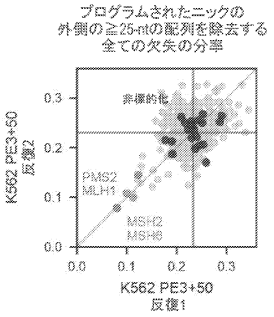


図41J

【図４２Ａ】

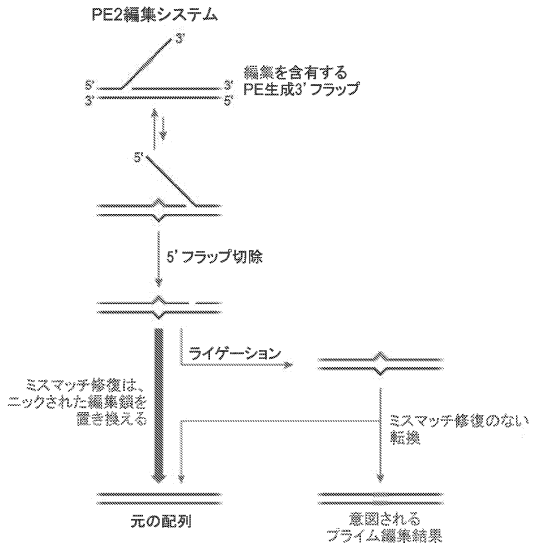


図42A

【図４２Ｂ】

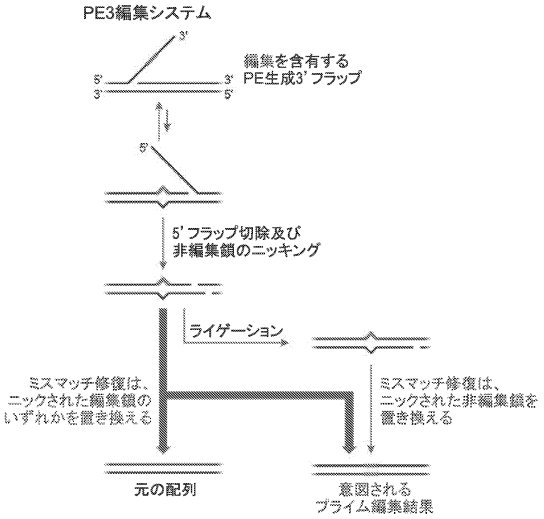


図42B

【図４２Ｃ】

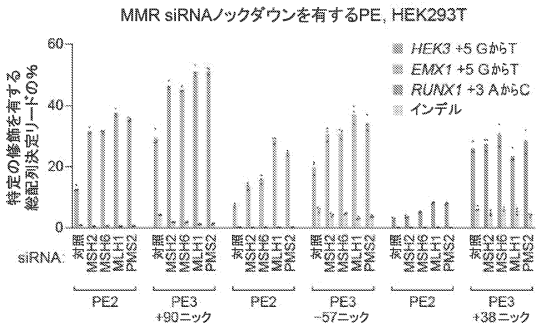


図42C

【図４２Ｄ】

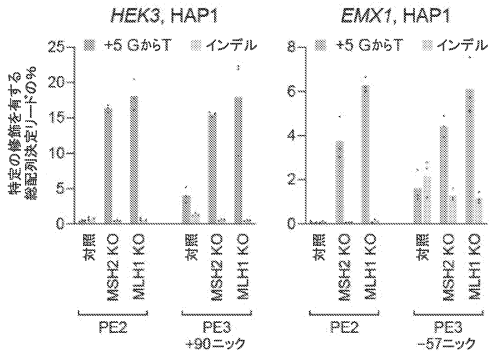


図42D

【図４３Ａ】

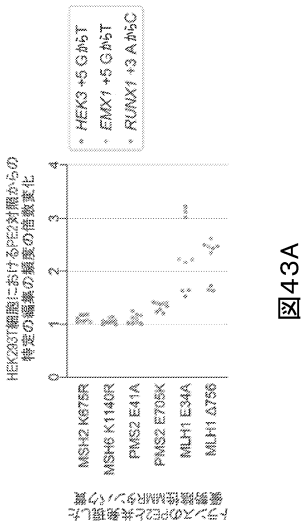


図43A

【図４３Ｂ】

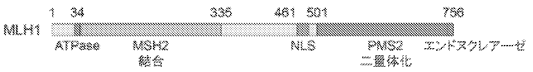


図43B

【図４３Ｃ】

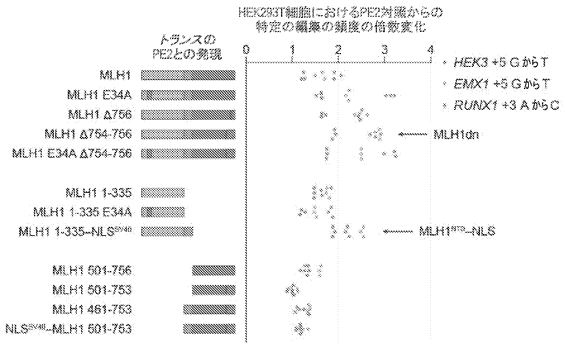


図43C

【図４３Ｄ】

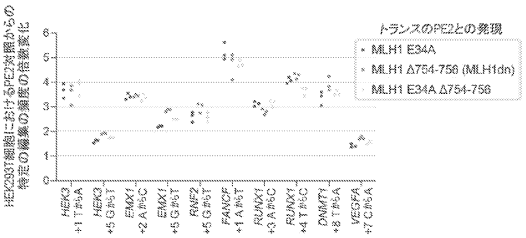


図43D

【図４３Ｅ】

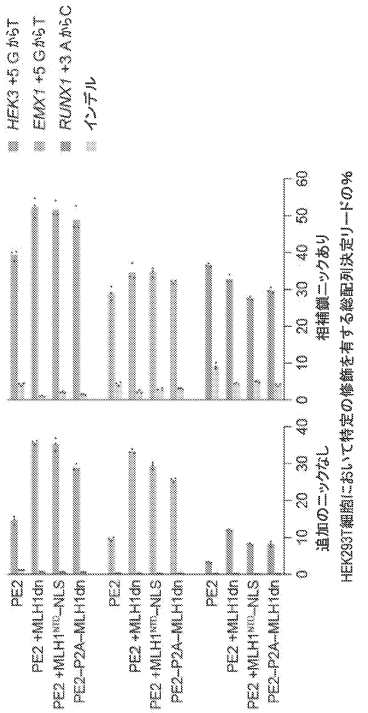


図43E

【図４３Ｆ】

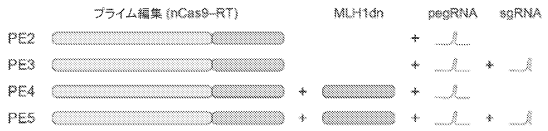


図43F

【図４３Ｇ】

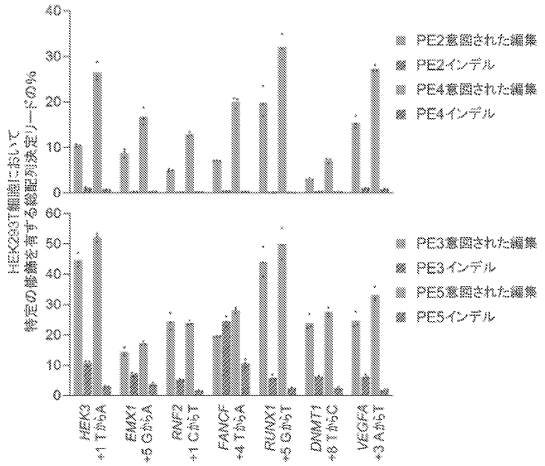


図43G

【図４４Ａ】

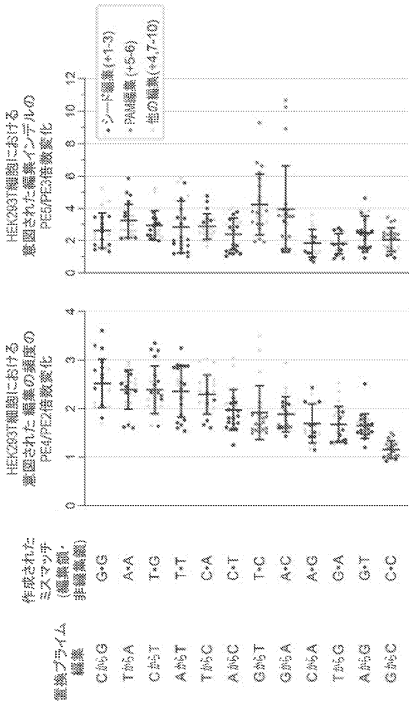


図44A

【図４４Ｂ】

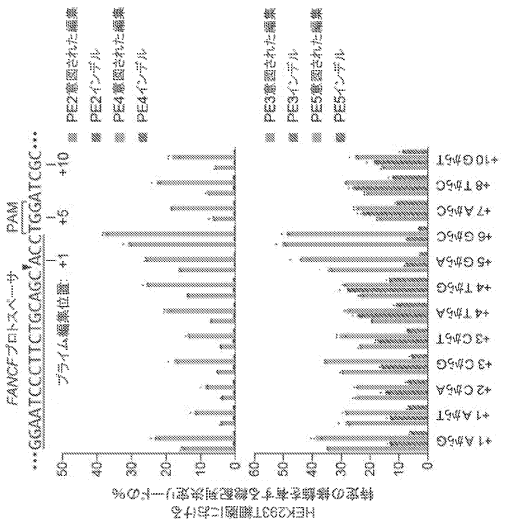


図44B

【図４４Ｃ】

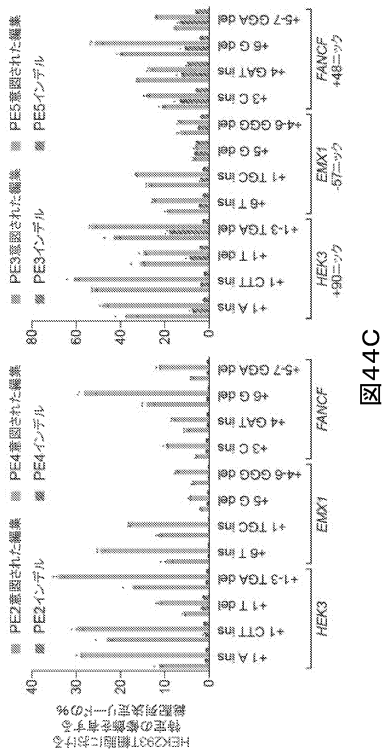


図44C

【図４４Ｄ】

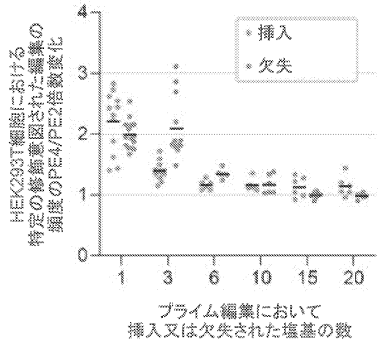


図44D

【図４４Ｅ】

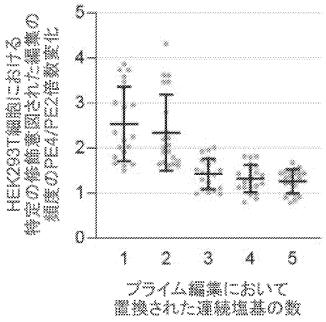


図44E

【図４４Ｆ】

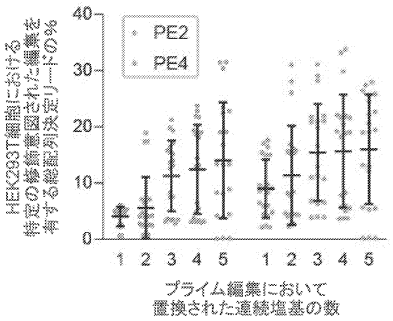


図44F

【図４４Ｇ】

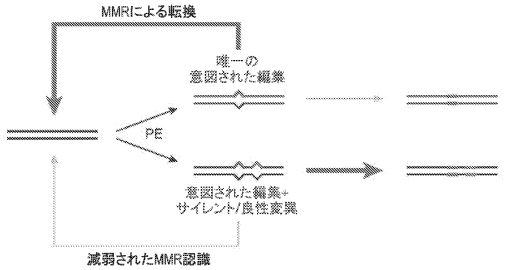


図44G

【図４４Ｈ】

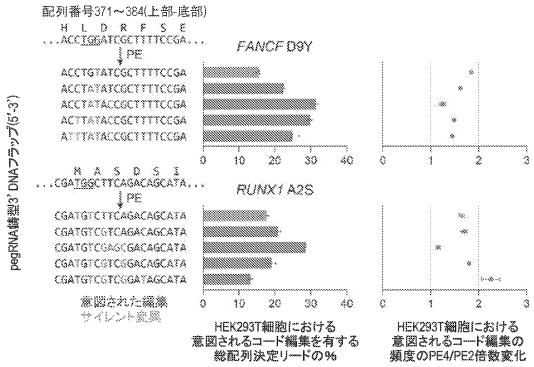


図44H

【図４４Ｉ】

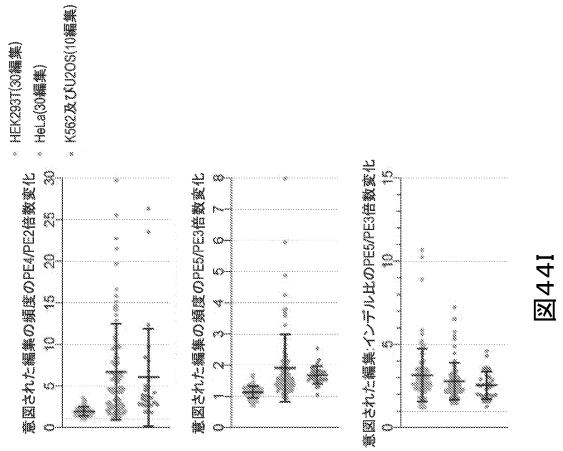


図44I

【図４４Ｊ】

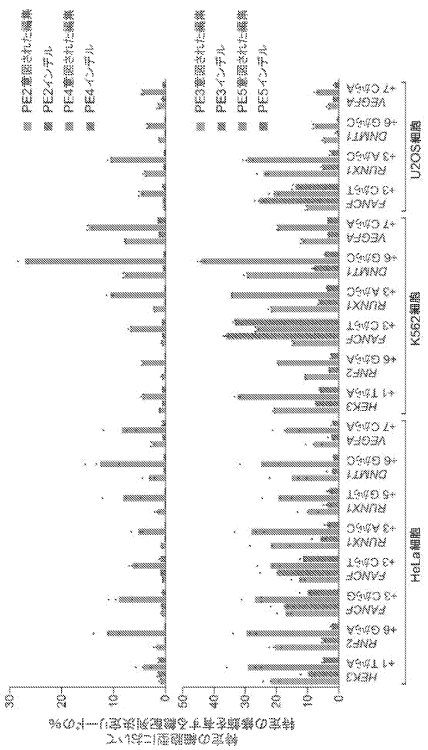


図44J

【図４５Ａ】

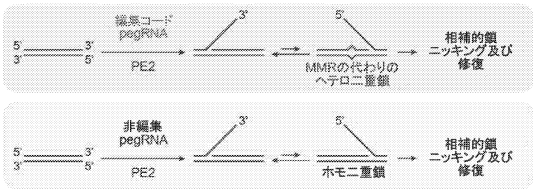


図45A

【図４５Ｂ】

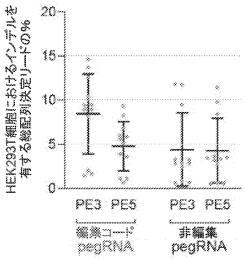


図45B

【図４５Ｃ】

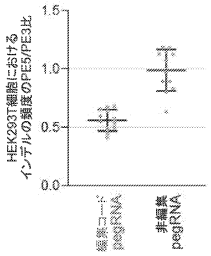


図45C

【図４５Ｄ】

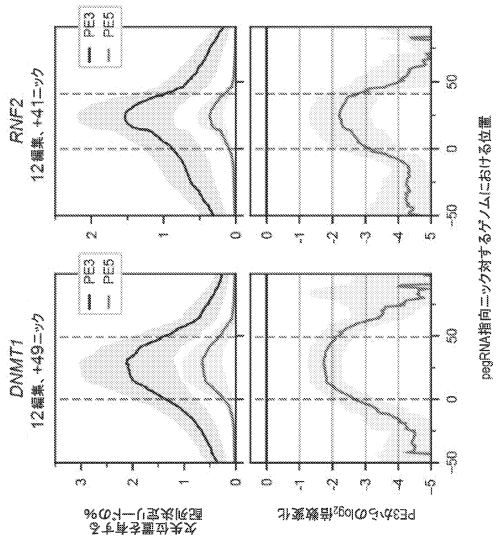


図45D

【図４５Ｅ】

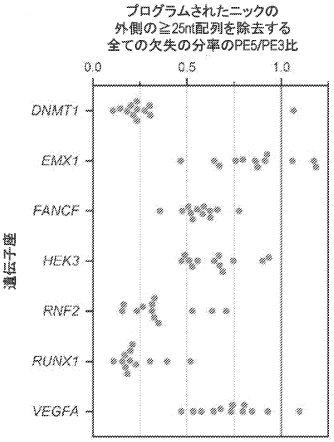


図45E

【図４５Ｆ】

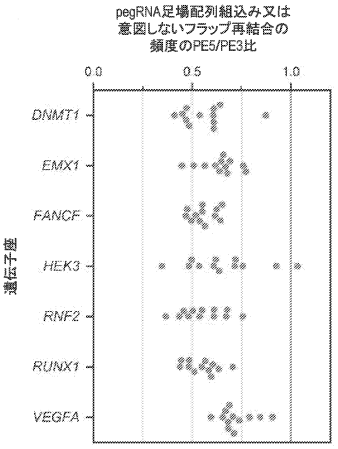


図45F

【図４５Ｇ】

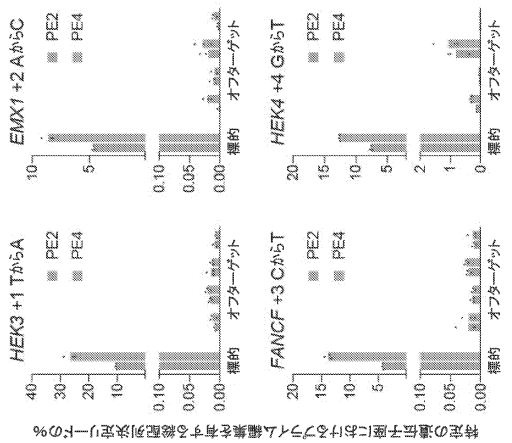


図45G

【図４５Ｈ】

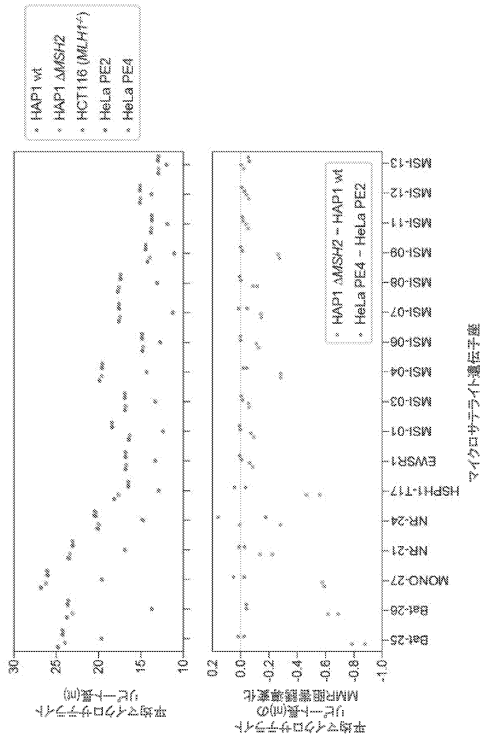


図45H

【図４６Ａ】

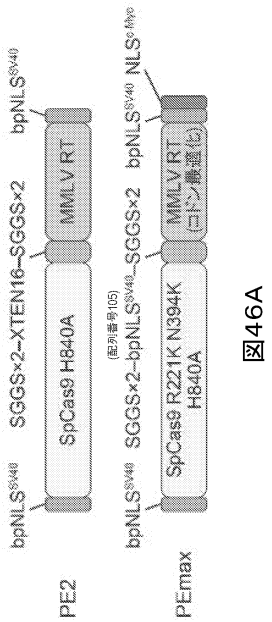


図46A

【図４６Ｂ】

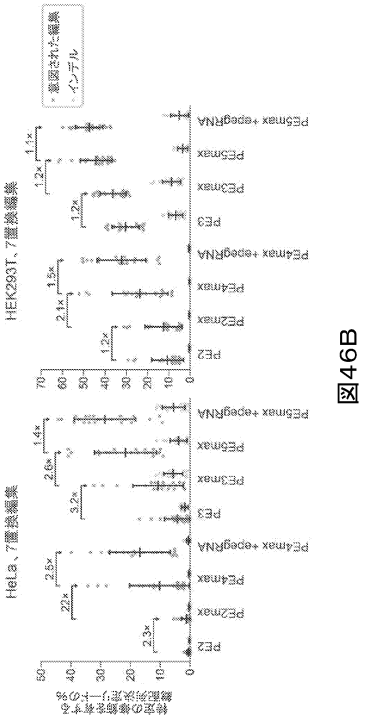


図46B

【図４６Ｃ】

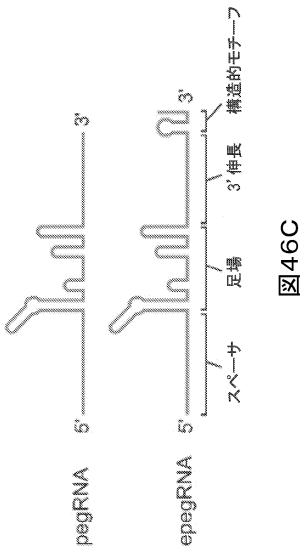


図46C

【図４６Ｄ】

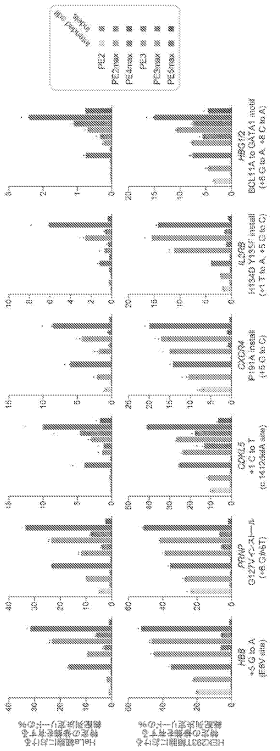


図46D

【図４６Ｅ】

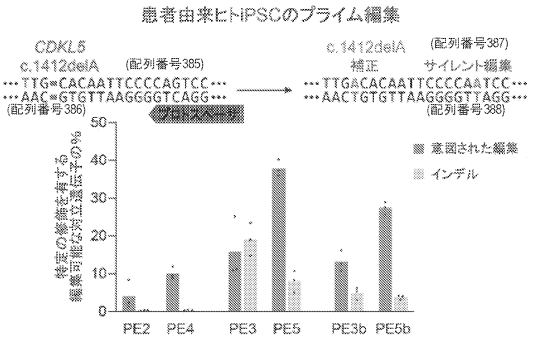


図46E

【図４６Ｆ】

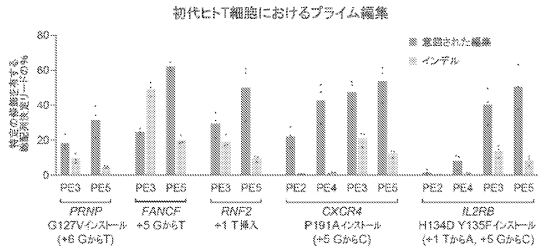


図46F

【図４７Ａ】

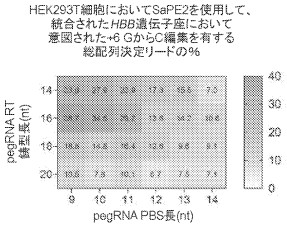


図47A

【図４７Ｂ】

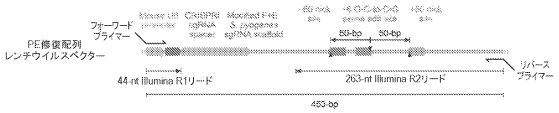


図47B

【図４７Ｃ】

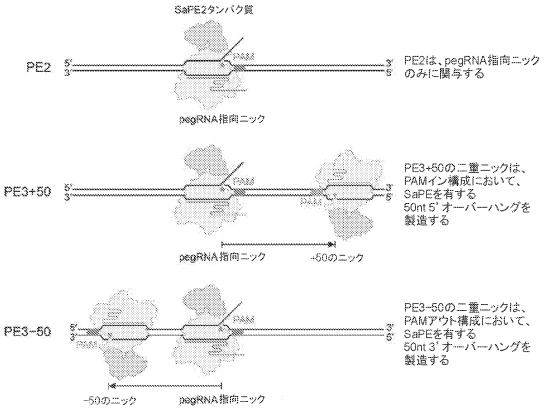


図47C

【図４７Ｄ】

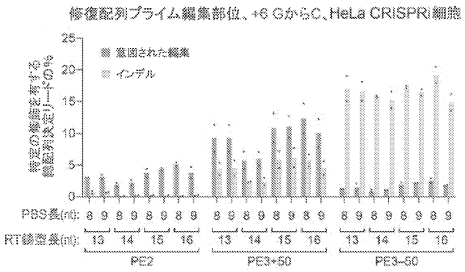


図47D

【図４７Ｅ】

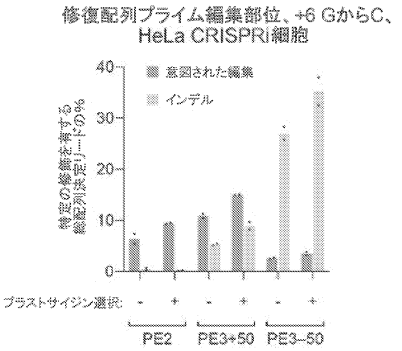


図47E

【図４７Ｆ】

機能性注釈クラス	CRISPRi sgRNAライブラリにおける遺伝子の数
組換え修復	41
二重鎖破壊修復	36
ヌクレオチド切除修復	30
塩基切除修復	23
反復後修復	16
ミスマッチ修復	16
DNA修復(その他)	50
刺激に対する細胞応答	4
核分裂	12
細胞周期チェックポイント	12
mRNAプロセシング	21
DNA反復	23
タンパク質修飾	24
その他	39
転写の調節	46
クロマチンプロセス	83
合計	476

図47F

【図４７Ｇ】

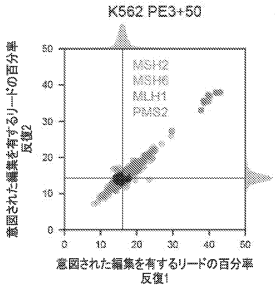


図47G

【図４７Ｈ】

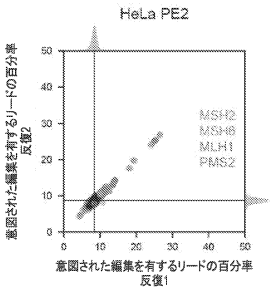


図47H

【図４７Ｉ】

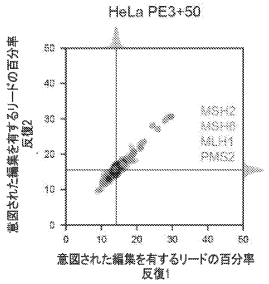


図47I

【図４７Ｊ】

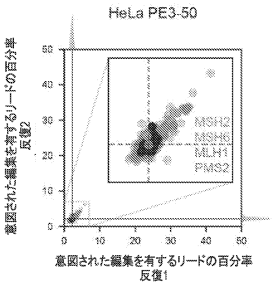


図47J

【図４８Ａ】

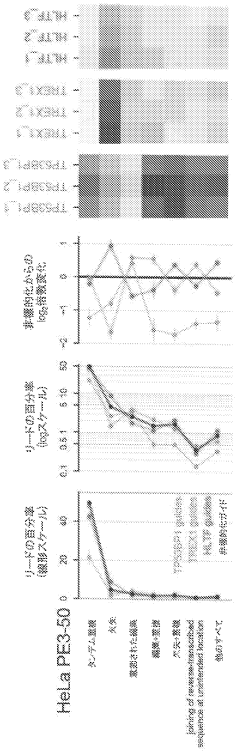


図48A

【図４８Ｂ】

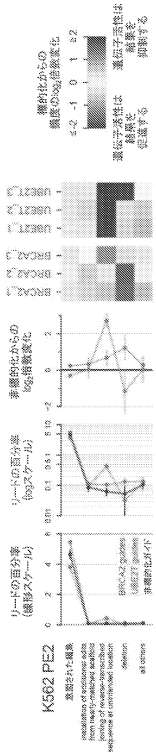


図48B

【図４８Ｃ】

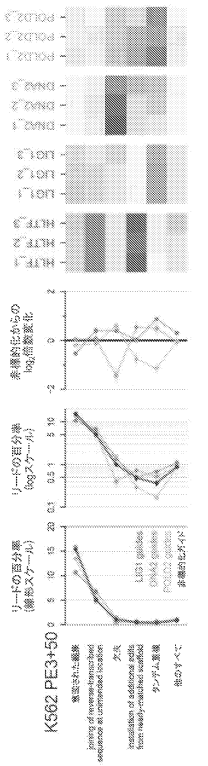
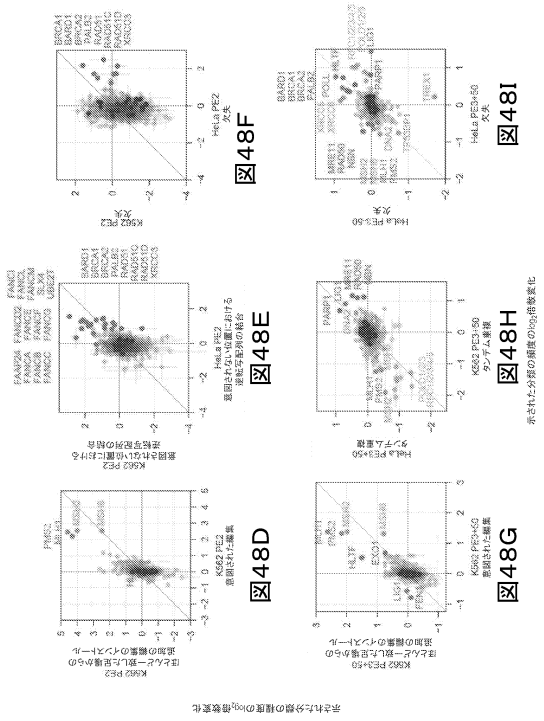


図48C

【図４８Ｄ－４８Ｉ】



【図４９Ａ】

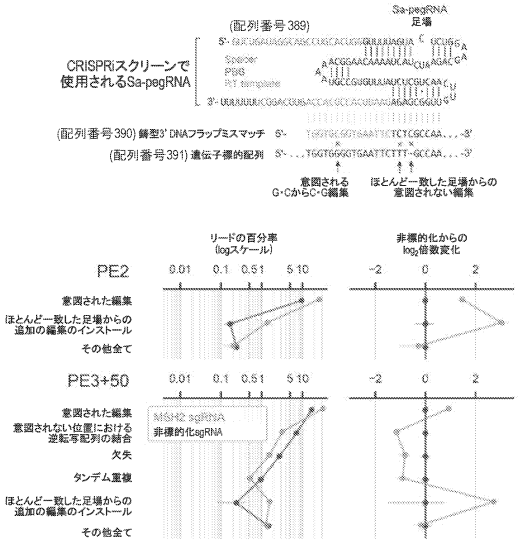


図49A

【図４９Ｂ】

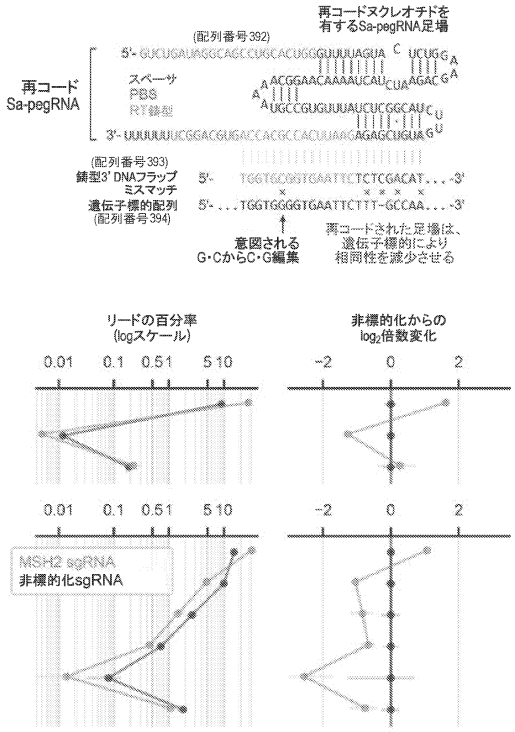


図49B

【図４９Ｃ】

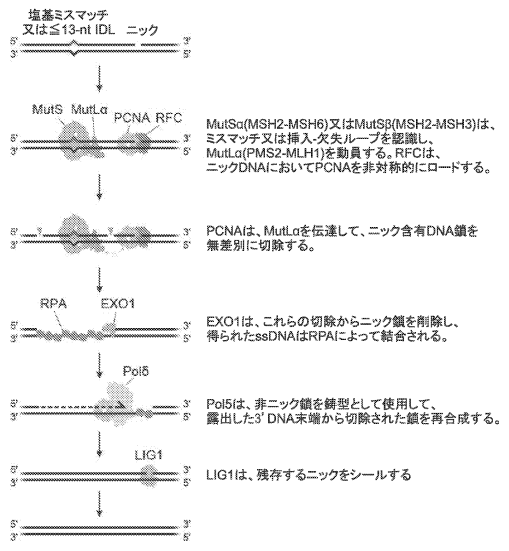


図49C

【図４９Ｄ】

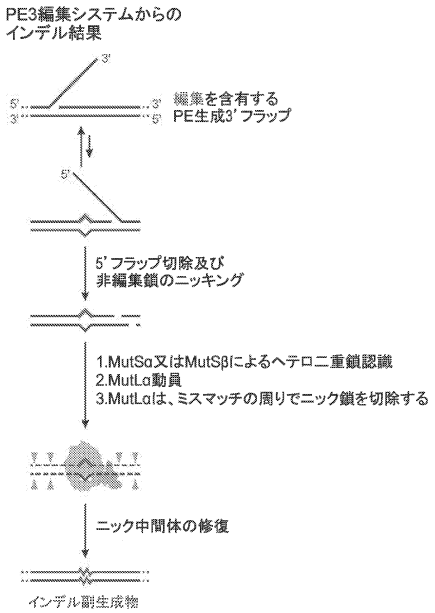


図49D

【図４９Ｅ】

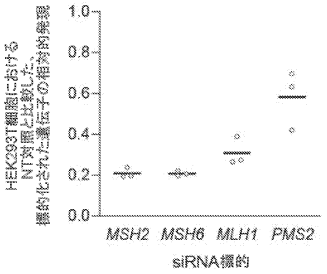


図49E

【図４９Ｆ】

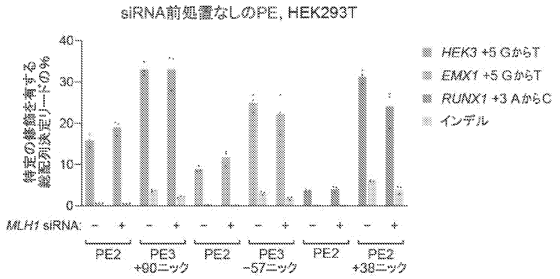


図49F

【図５０Ａ】

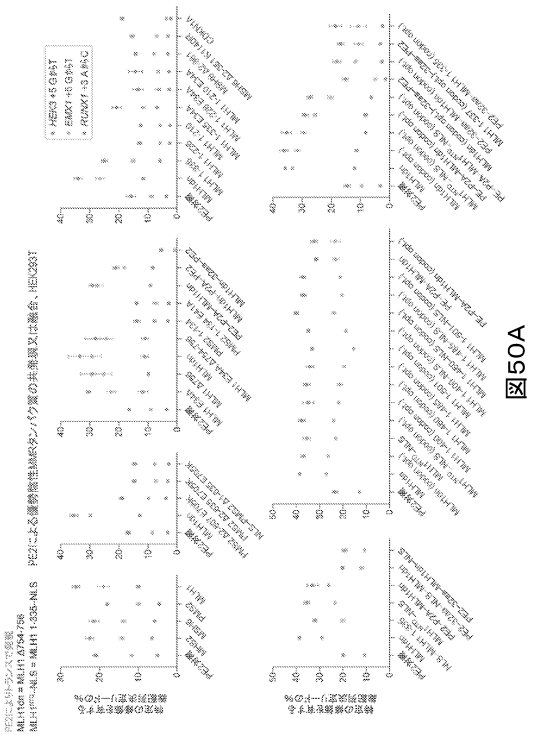


図50A

【図５０Ｂ】

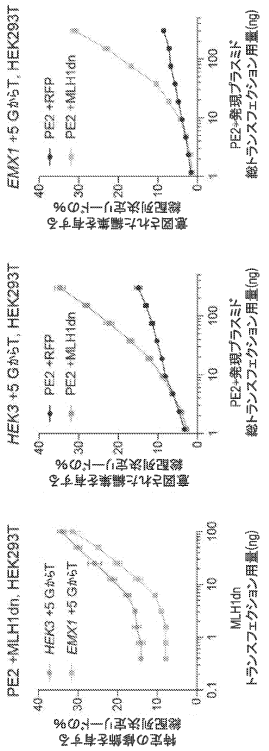


図50B

【図５０Ｃ】

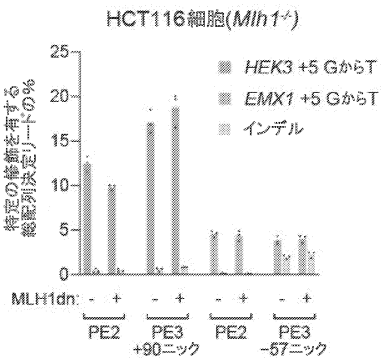


図50C

【図５０Ｄ】

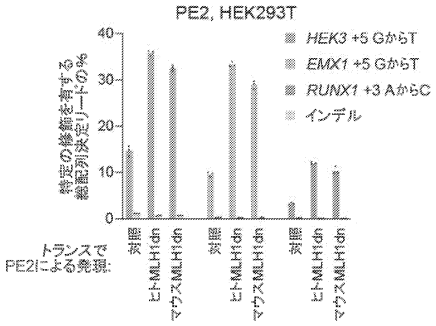


図50D

【図５０Ｅ】

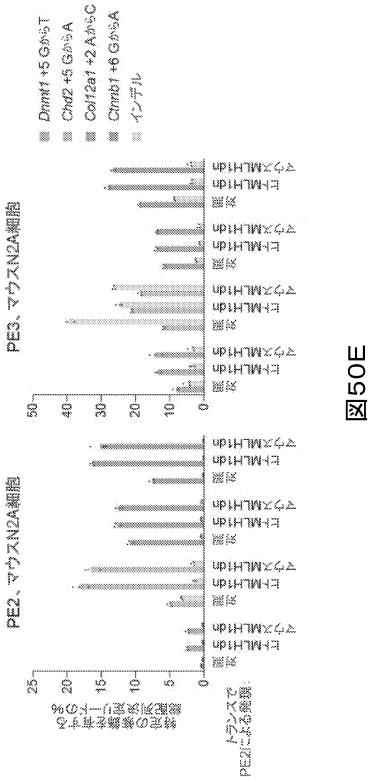


図50E

【図５０Ｆ】

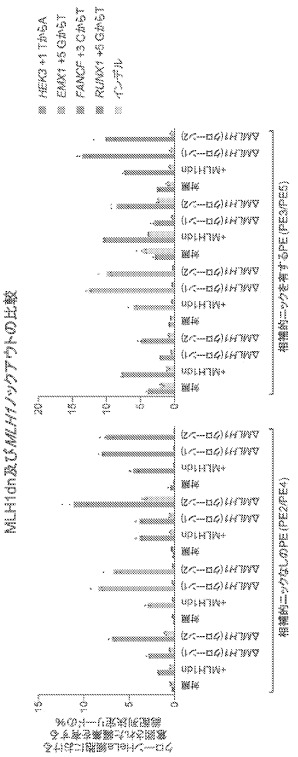


図50F

【図５０Ｇ】

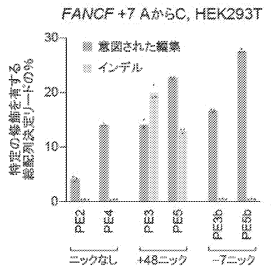


図50G

【図５０Ｈ】

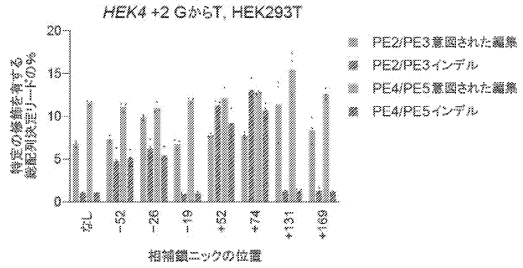


図50H

【図５１Ａ】

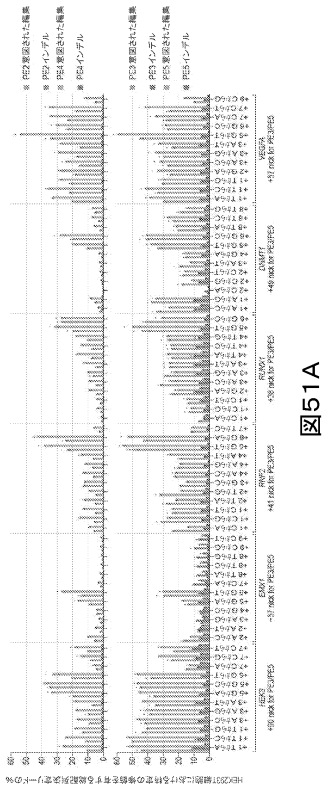


図51A

【図５１Ｂ】

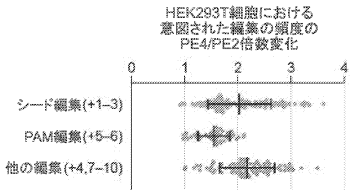


図51B

【図５１Ｃ】

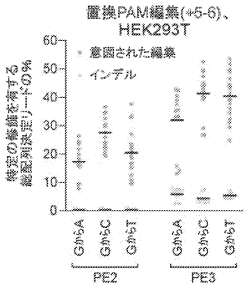


図51C

【図５１Ｄ】

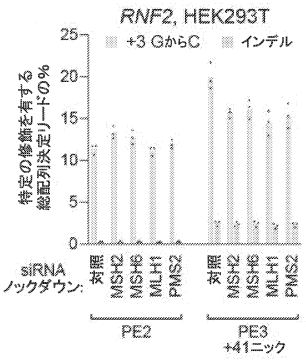


図51D

【図５１Ｅ】

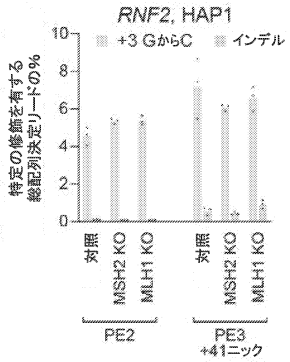


図51E

【図５１Ｆ】

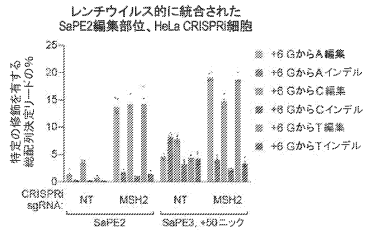


図51F

【図５１Ｇ】

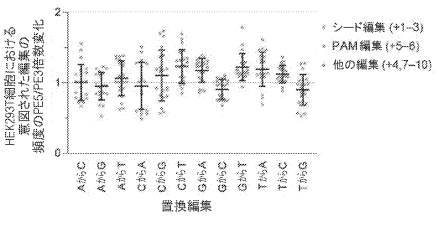


図51G

【図５１Ｈ】

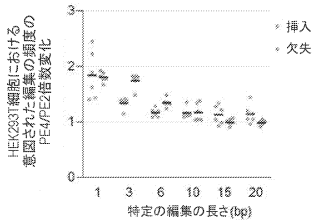


図51H

【図５１Ｉ】

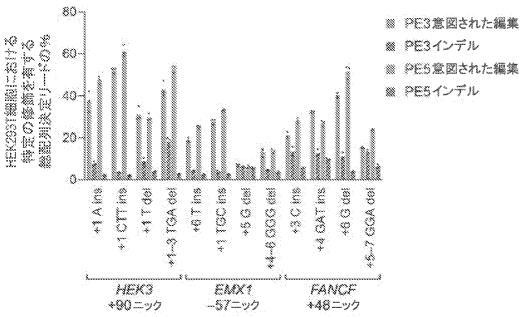


図51I

【図５１Ｊ】

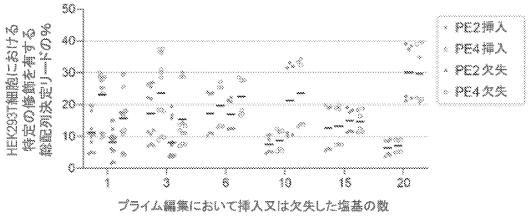


図51J

【図５２Ａ】

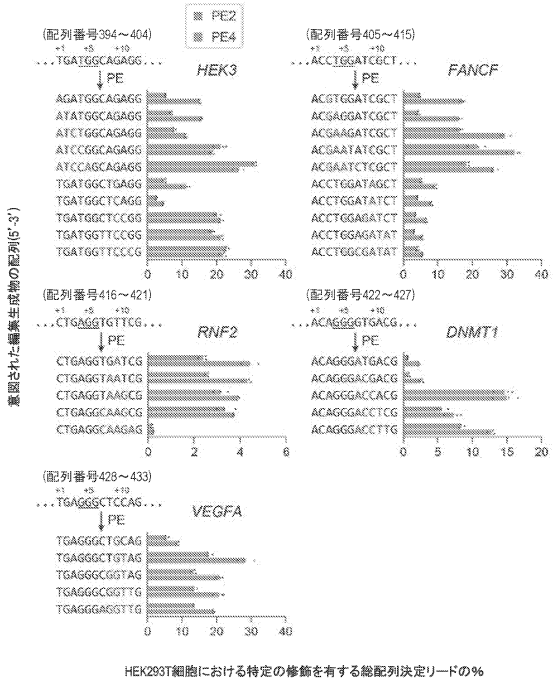


図52A

【図５２Ｂ】

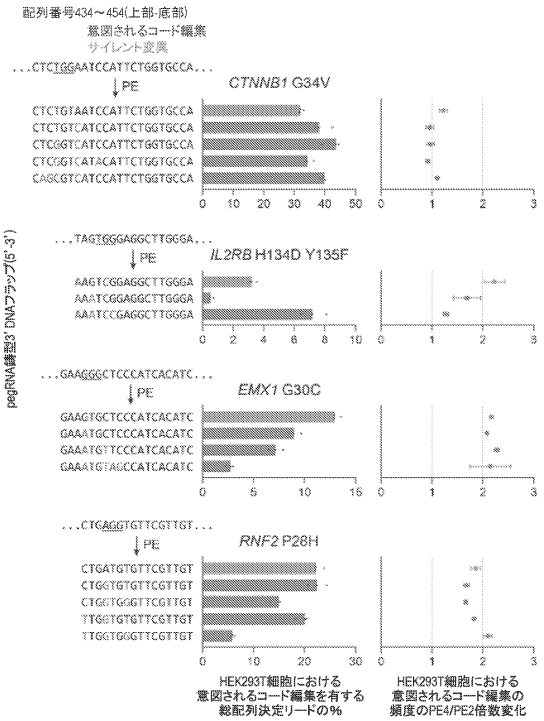


図52B

【図５２Ｃ】

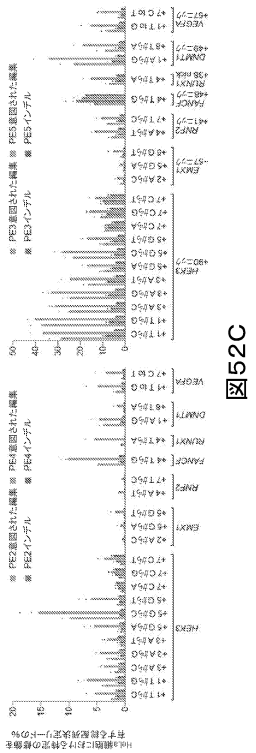


図52C

【図５３Ａ】

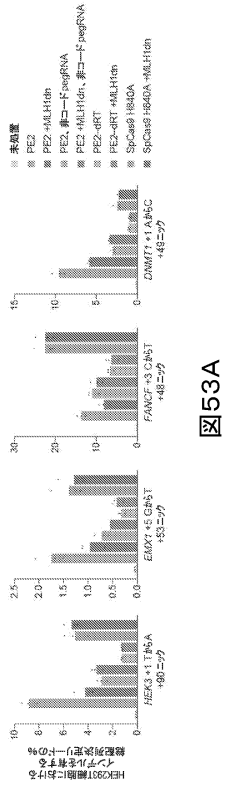


図53A

【図５３Ｂ】

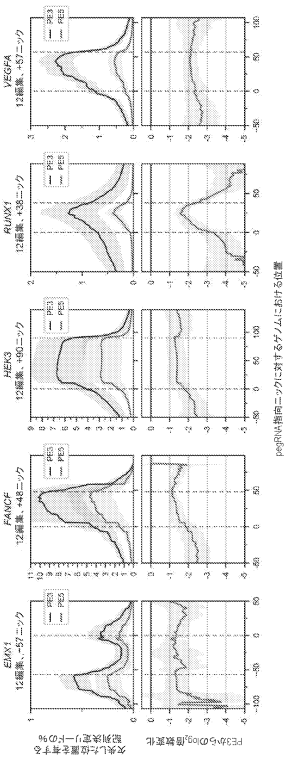


図53B

【図５３Ｃ】

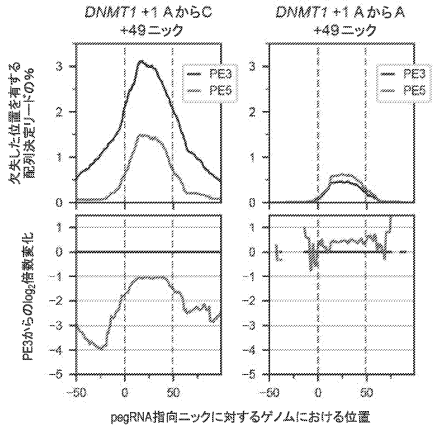


図53C

【図５３Ｄ】

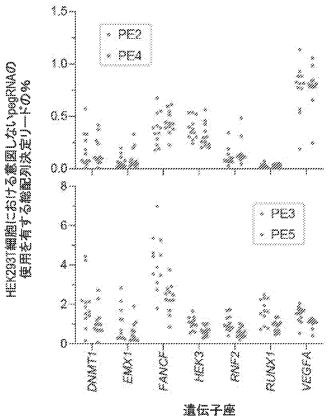


図53D

【図５３Ｅ】

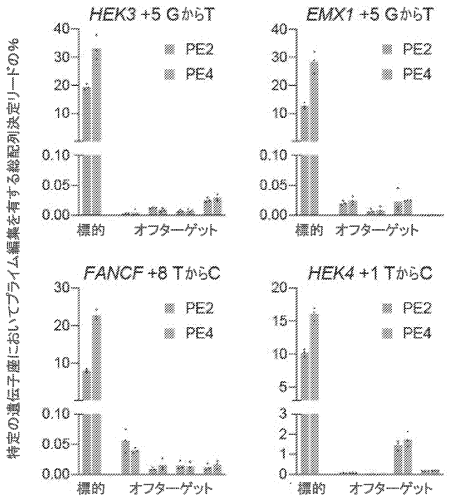


図53E

【図５３Ｆ】

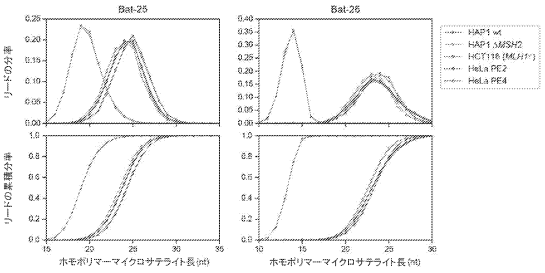


図53F

【図５３Ｇ】

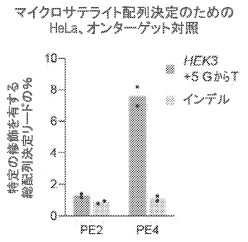


図53G

【図５４Ａ】

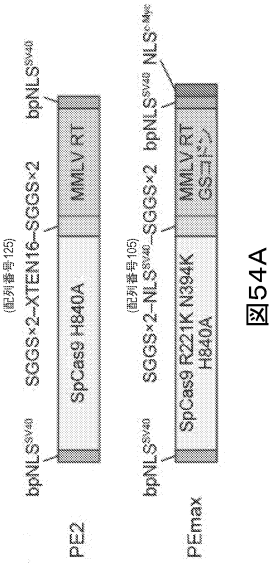


図54A

【図５４Ｂ】

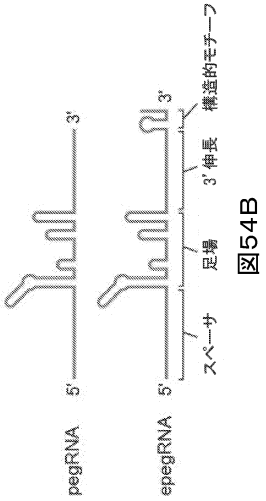


図54B

【図５４Ｃ】

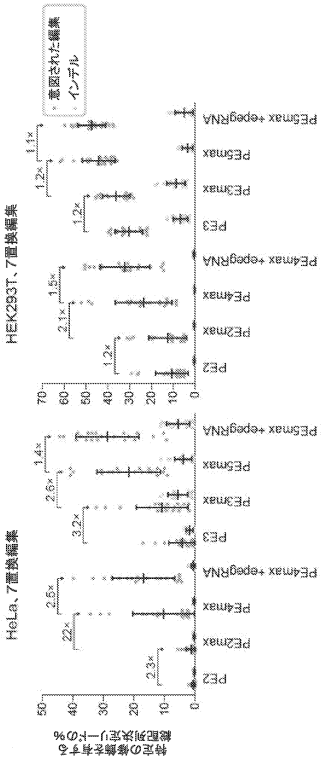


図54C

【図５４Ｄ】

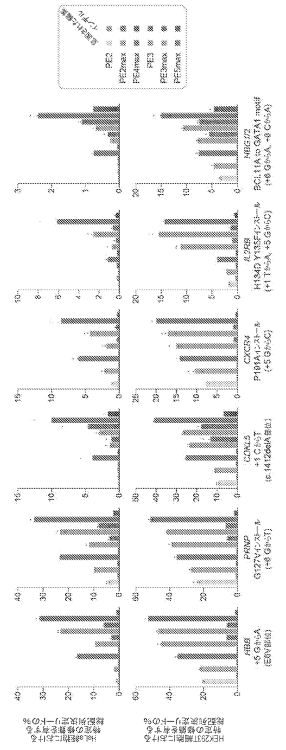


図54D

【図５４Ｅ】

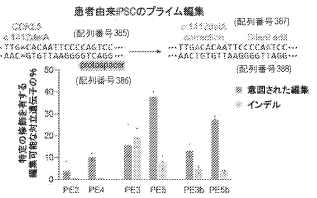


図54E

【図５４Ｆ】

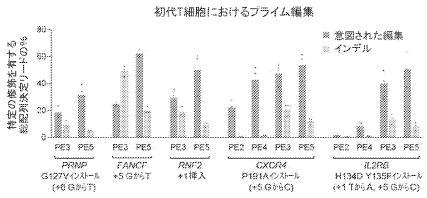


図54F

【図５５Ａ】

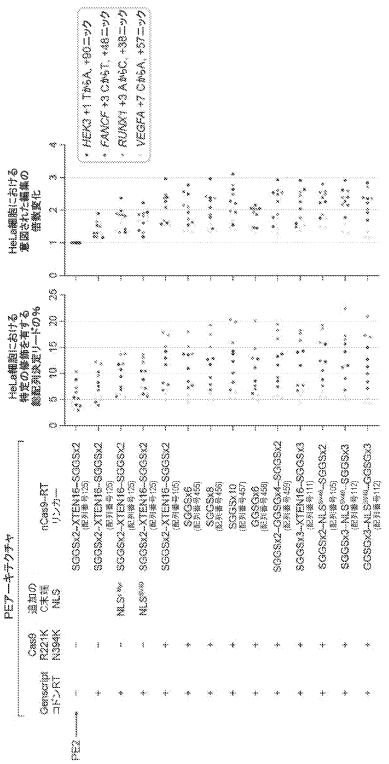


図55A

【図５５Ｂ】

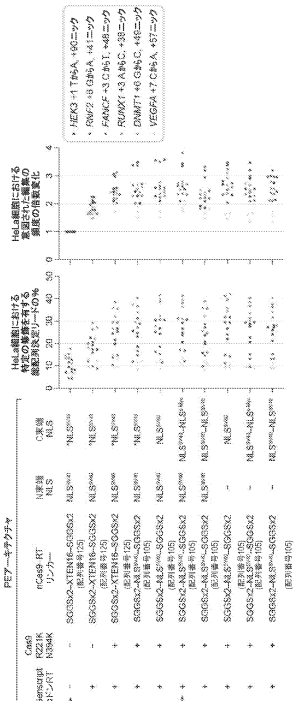


図55B

【図５６Ａ】

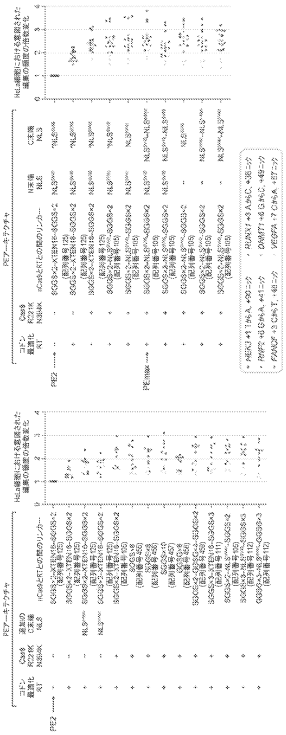


図56A

【図５６Ｂ】

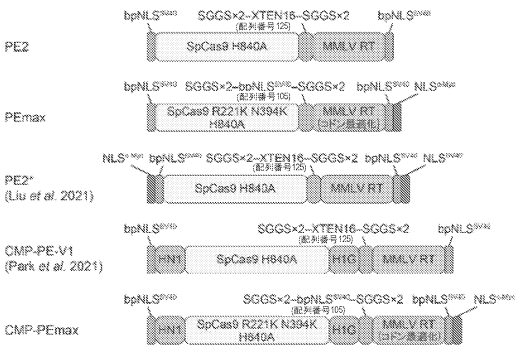


図56B

【図５６Ｃ】

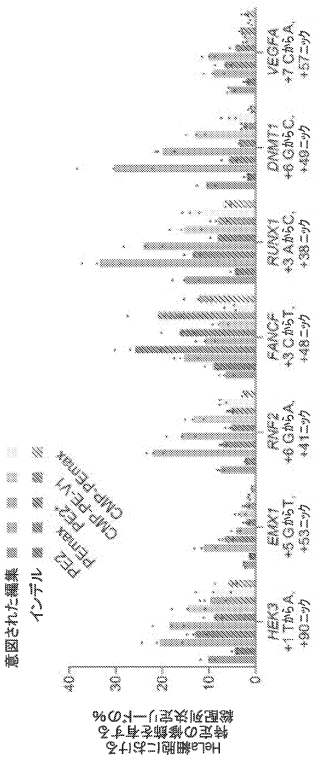


図56C

【図５６Ｄ】

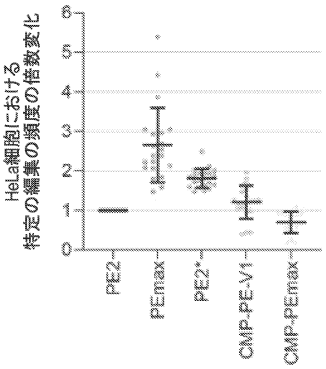


図56D

【図５６Ｅ】

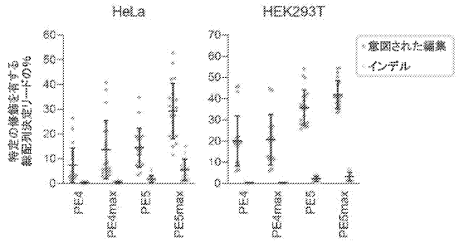


図56E

【図５６Ｆ】

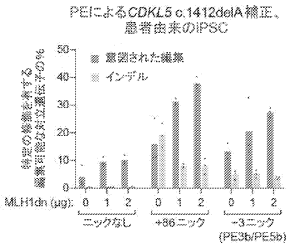


図56F

【図５６Ｇ】

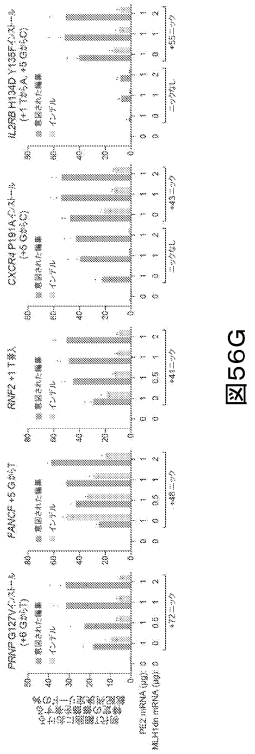


図56G

【図５７Ａ】

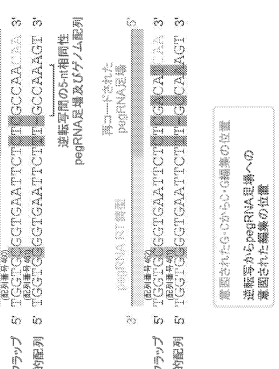


図57A

【図５７Ｂ】

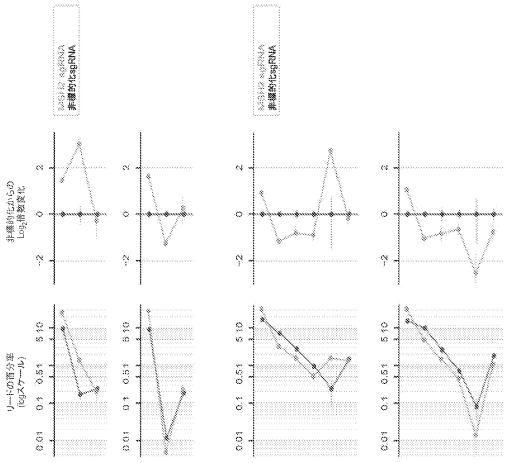


図57B

【図５８】

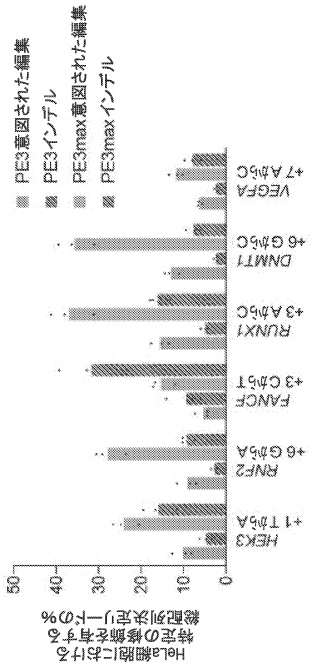


図58

【図５９】

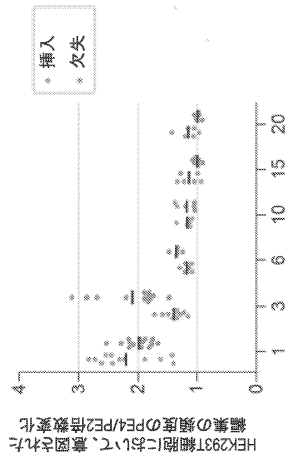


図59

【図６０】

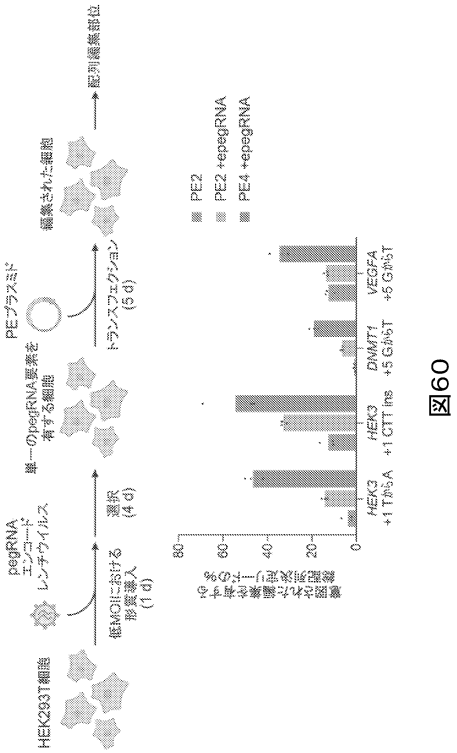


図60

【図６１】

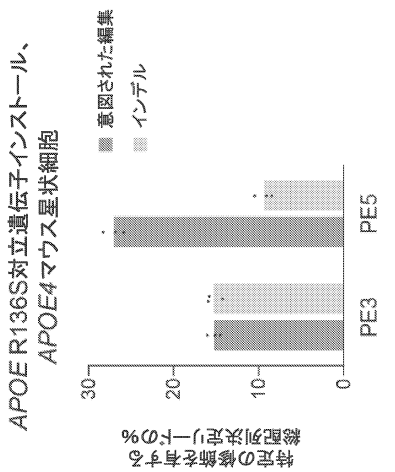


図61

【図６２Ａ】

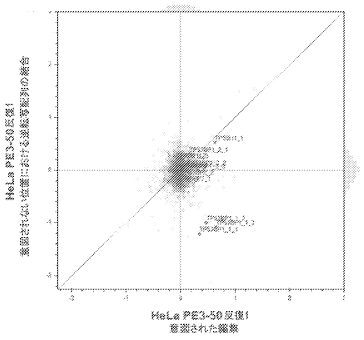


図62A

【図６２Ｂ】

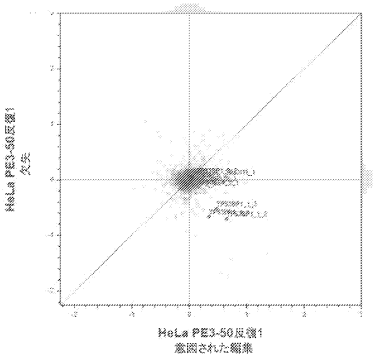


図62B

【図６２Ｃ】

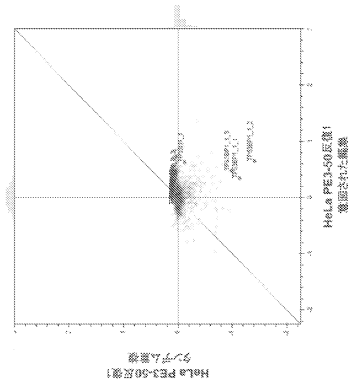


図62C

【図６３】

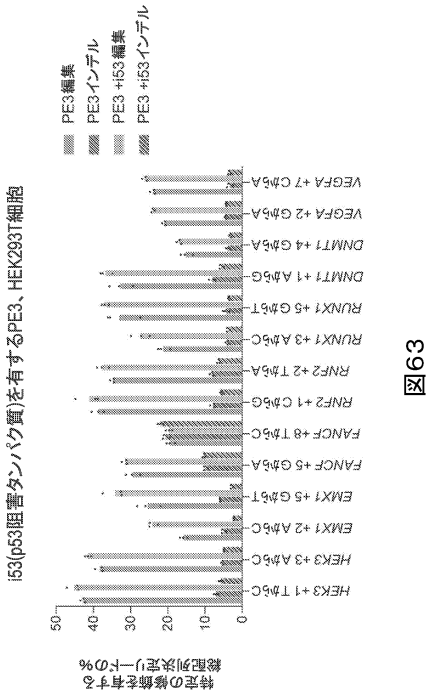


図63

【図６４】

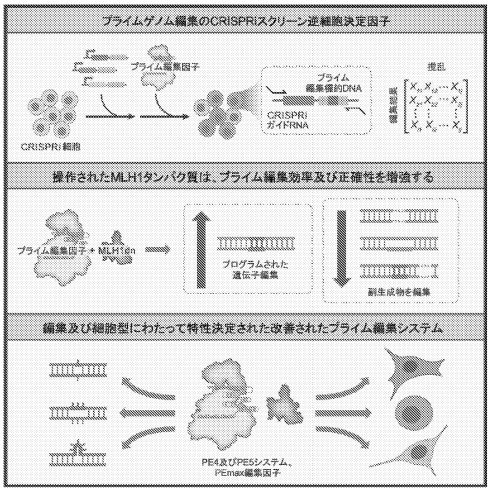


図64

【図６５】

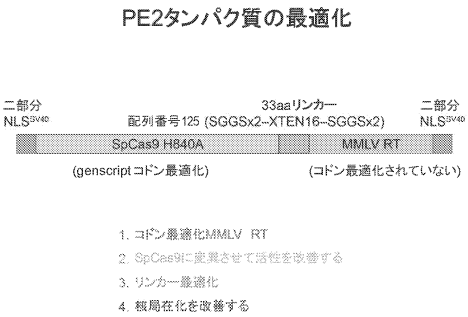


図65

【図６６】

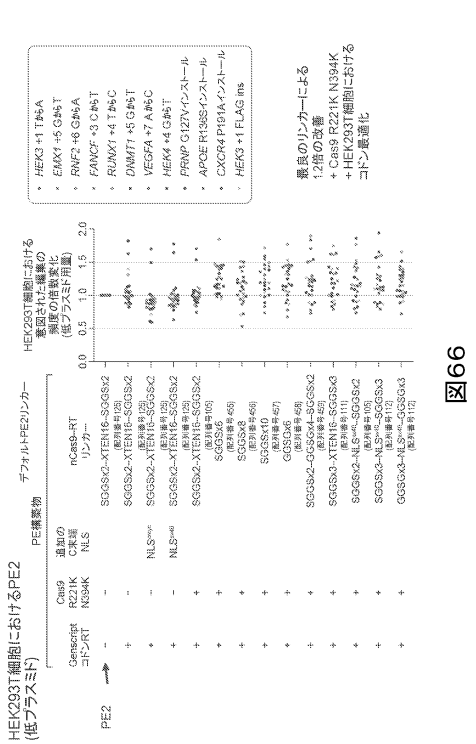


図66

【図６７】

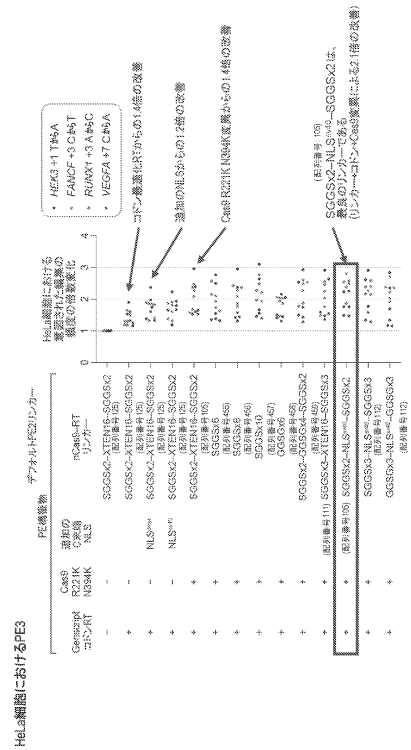


図67

【図６８】

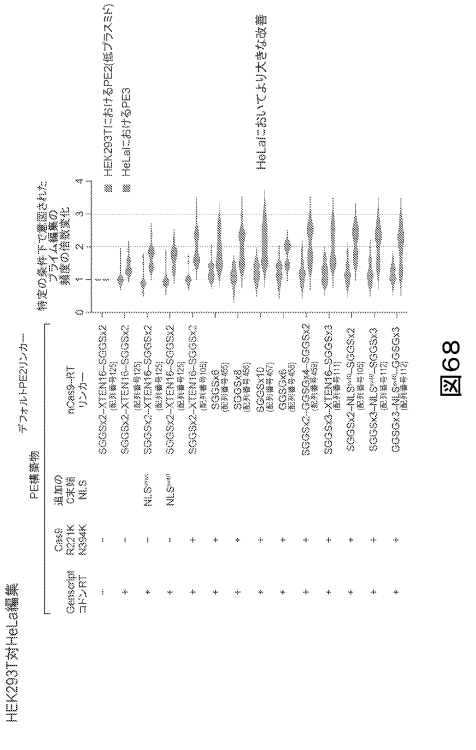


図68

【図６９】

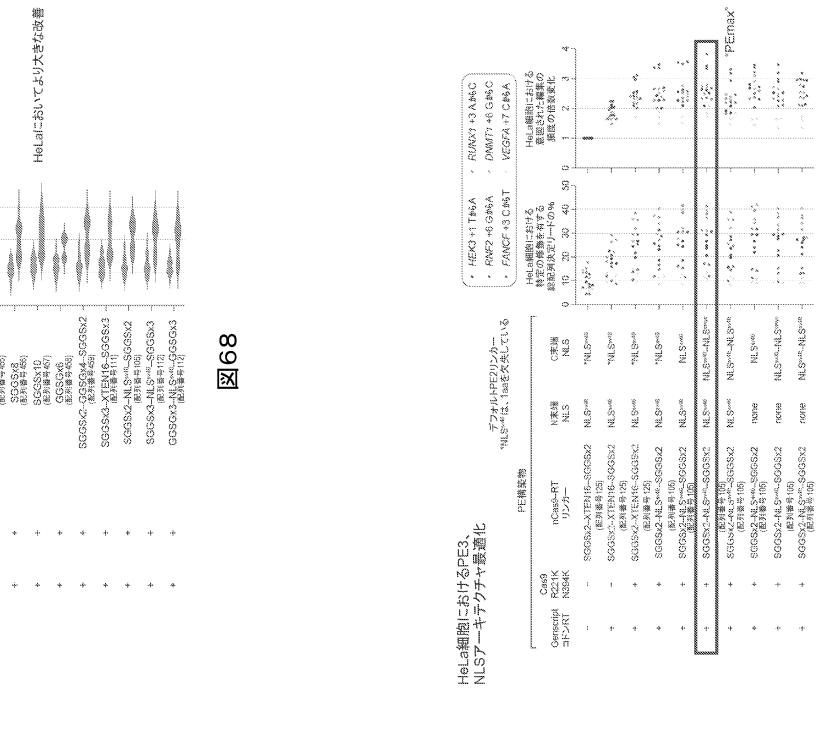


図69

【図７０】

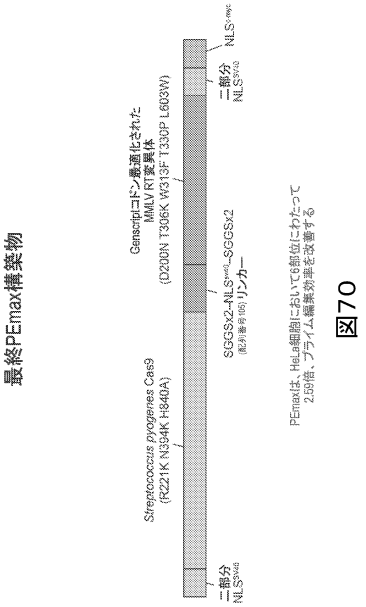


図70

【図７１】

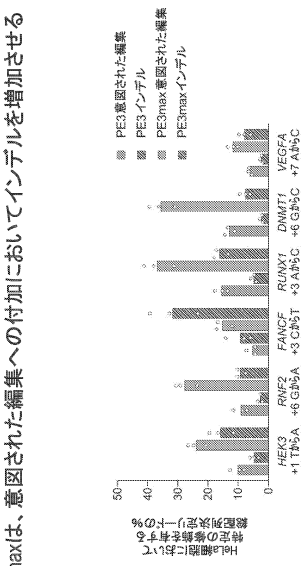


図71

【配列表】

<u>2024503437000001.app</u>

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/012054

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C12N15/11 C12N15/10 C12N9/12 C12N9/22
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C12N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, Sequence Search, EMBASE, EMBL

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KIM HUI KWON ET AL: "Predicting the efficiency of prime editing guide RNAs in human cells", NATURE BIOTECHNOLOGY, vol. 39, no. 2, 21 September 2020 (2020-09-21), pages 198-206, XP037365130, ISSN: 1087-0156, DOI: 10.1038/S41587-020-0677-Y page 198; figures 1,2 -/--	244, 248-257, 259

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
6 May 2022	11/07/2022

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Bucka, Alexander

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/012054

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	-& Kim Hui Kwon ET AL: "Supplementary information: Predicting the efficiency of prime editing guide RNAs in human cells", Nature Biotechnology, 21 September 2020 (2020-09-21), XP055917179, DOI: 10.1038/s41587-020-0677-y Retrieved from the Internet: URL:https://static-content.springer.com/esm/art%3A10.1038%2Fs41587-020-0677-y/MediaObjects/41587_2020_677_MOESM1_ESM.pdf [retrieved on 2022-05-02] figure 22	

Y	WO 2020/191233 A1 (BROAD INST INC [US]; HARVARD COLLEGE [US]) 24 September 2020 (2020-09-24) paragraphs [0060], [0086], [0234], [0805], [0825] - [0829], [1168], [1169], [1277]; claims 1,7,12-19,25-30,48,50-53,56,66-68; figures 1,31; sequences 134,154	1-163, 202-268, 308

A	ANZALONE ANDREW V ET AL: "Search-and-replace genome editing without double-strand breaks or donor DNA", NATURE, NATURE PUBLISHING GROUP UK, LONDON, vol. 576, no. 7785, 21 October 2019 (2019-10-21), pages 149-157, XP036953141, ISSN: 0028-0836, DOI: 10.1038/S41586-019-1711-4 [retrieved on 2019-10-21] figures 1,3	1-163, 202-268, 308

Y	WO 2020/180975 A1 (HARVARD COLLEGE [US]) 10 September 2020 (2020-09-10) paragraphs [0012], [0021], [0178] - [0180], [0228], [0313]; claims 1,27-31,56-59	1-163, 202-268, 308

A	JOERG TROJAN ET AL: "Functional analysis of hMLH1 variants and HNPCC-related mutations using a human expression system", GASTROENTEROLOGY, ELSEVIER INC, US, vol. 122, no. 1, January 2002 (2002-01), pages 211-219, XP005750910, ISSN: 0016-5085, DOI: 10.1053/GAST.2002.30296 page 214, right-hand column page 216, left-hand column	1-163, 202-268, 308

	-/--	

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/012054

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JIA PINGPING ET AL: "The MLH1 ATPase domain is needed for suppressing aberrant formation of interstitial telomeric sequences", DNA REPAIR, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 65, 7 March 2018 (2018-03-07), pages 20-25, XP085382861, ISSN: 1568-7864, DOI: 10.1016/J.DNAREP.2018.03.002 figure 1 -----	1-163, 202-268, 308
A	WO 2020/160071 A1 (UNIV WASHINGTON [US]) 6 August 2020 (2020-08-06) claims 1,5,13,16,21-23,31-35,40-44,54-63 -----	1-163, 202-268, 308
A	TIM HARMSEN ET AL: "DNA mismatch repair and oligonucleotide end-protection promote base-pair substitution distal from a CRISPR/Cas9-induced DNA break", NUCLEIC ACIDS RESEARCH, vol. 46, no. 6, 13 February 2018 (2018-02-13), pages 2945-2955, XP055697523, GB ISSN: 0305-1048, DOI: 10.1093/nar/gky076 page 2954, left-hand column; figure 2 -----	1-163, 202-268, 308
A	CHOUDHURY ALAKSH ET AL: "CRISPR/Cas9 recombineering-mediated deep mutational scanning of essential genes in Escherichia coli", MOLECULAR SYSTEMS BIOLOGY, vol. 16, no. 3, 16 March 2020 (2020-03-16) , XP055916668, GB ISSN: 1744-4292, DOI: 10.15252/msb.20199265 Retrieved from the Internet: URL:https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full-xml/10.15252/msb.20199265> figure 3 -----	1-163, 202-268, 308
A	LI YANG ET AL: "A Tale of Two Moieties: Rapidly Evolving CRISPR/Cas-Based Genome Editing", TRENDS IN BIOCHEMICAL SCIENCES, vol. 45, no. 10, 17 September 2020 (2020-09-17), pages 874-888, XP055754337, AMSTERDAM, NL ISSN: 0968-0004, DOI: 10.1016/j.tibs.2020.06.003 page 881 - page 882; figure 2 ----- -/--	1-163, 202-268, 308

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/012054

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	PETER PROPPING AND THE GERMAN HNPCC CONSORTIUM ET AL: "Missense variants inidentified in patients from the German HNPCC consortium and functional studies", FAMILIAL CANCER, KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS, DO, vol. 10, no. 2, 15 March 2011 (2011-03-15) , pages 273-284, XP019907680, ISSN: 1573-7292, DOI: 10.1007/S10689-011-9431-4 page 278	1-163, 202-268, 308
A	& Hardt Karin ET AL: "Supplementary Material: Missense variants in hMLH1 identified in patients from the German HNPCC consortium and functional studies", Familial Cancer, 15 March 2011 (2011-03-15), XP055918360, Retrieved from the Internet: URL:https://static-content.springer.com/esm/art%3A10.1007%2Fs10689-011-9431-4/MediaObjects/10689_2011_9431_MOESM2_ESM.doc [retrieved on 2022-05-05] table S4	1-163, 202-268, 308
A	YIANCHEN ET AL: "Alterations in PMS2, MSH2 and MLH1 expression in human prostate cancer", INTERNATIONAL JOURNAL OF ONCOLOGY, vol. 22, 1 May 2003 (2003-05-01), pages 1033-1043, XP055918366, page 1035, left-hand column	1-163, 202-268, 308
A	DROST MARK ET AL: "Inactivation of DNA Mismatch Repair by Variants of Uncertain Significance in the PMS2 Gene", HUMAN MUTATION, vol. 34, no. 11, 20 August 2013 (2013-08-20), pages 1477-1480, XP055918379, US ISSN: 1059-7794, DOI: 10.1002/humu.22426 Retrieved from the Internet: URL:https://api.wiley.com/onlinelibrary/tdm/v1/articles/10.1002%2Fhumu.22426> figure 1	1-163, 202-268, 308

-/--

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/012054

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	CHEN PETER J. ET AL: "Enhanced prime editing systems by manipulating cellular determinants of editing outcomes", CELL, vol. 184, no. 22, 28 October 2021 (2021-10-28), pages 5635-5652.e29, XP055915530, Amsterdam NL ISSN: 0092-8674, DOI: 10.1016/j.cell.2021.09.018 Retrieved from the Internet: URL:https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867421010655/pdfft?md5=7bef93d4505a819a2c8f56458cc01a84&pid=1-s2.0-S0092867421010655-main.pdf> figures 2,3,4 -----	1-163, 202-268, 308
X,P	Ferreira Da Silva J ET AL: "Prime Editing Efficiency and Fidelity are Enhanced in the Absence of Mismatch Repair", bioRxiv, 30 September 2021 (2021-09-30), XP055915537, DOI: 10.1101/2021.09.30.462548 Retrieved from the Internet: URL:https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.09.30.462548v1.full.pdf [retrieved on 2022-04-26] figures 1,2 -----	1-163, 202-268, 308

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/012054

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. [X] forming part of the international application as filed:

      [X] in the form of an Annex C/ST.25 text file.

      [ ] on paper or in the form of an image file.

   b. [ ] furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

   c. [ ] furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

      [ ] in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).

      [ ] on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. [ ] In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/012054

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims;; it is covered by claims Nos.:
1-163, 202-268, 308

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (April 2005)

International Application No. PCT/US2022/012054

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-163, 202-268, 308

A method for editing a nucleic acid molecule by prime editing comprising: contacting a nucleic acid molecule with a prime editor, a pegRNA, and an inhibitor of the DNA mismatch repair pathway, thereby installing one or more modifications to the nucleic acid molecule at a target site.

---

2. claims: 164-173

A method for editing a nucleic acid molecule by prime editing comprising: contacting a nucleic acid molecule with a prime editor and a prime editing guide RNA (pegRNA), wherein the prime editor comprises a nucleic acid programmable DNA binding protein and a DNA polymerase, wherein the pegRNA a spacer sequence, a gRNA core, and an extension arm comprising a DNA synthesis template and a primer binding site (PBS), wherein the DNA synthesis template comprises three or more consecutive nucleotide mismatches relative to the endogenous sequence of a target site on the nucleic acid molecule, wherein the three or more consecutive nucleotide mismatches comprise (i) an insertion, deletion, or substitution of x consecutive nucleotides that corrects a mutation (eg., a disease associated mutation) and (ii) an insertion, deletion, or substitution of y consecutive nucleotides directly adjacent to the x consecutive nucleotides, wherein the insertion, deletion, or substitution of y consecutive nucleotides is a silent mutation, wherein (x+y) is an integer no less than 3, wherein y is an integer no less than 1, and wherein inclusion of the silent mutation(s) increases the efficiency, reduces unintended indel frequency, and/or improves editing outcome purity by prime editing.

---

3. claims: 174-179

A method for editing a nucleic acid molecule by prime editing comprising: contacting a nucleic acid molecule with a prime editor and a pegRNA, wherein the extension arm of the pegRNA comprises a DNA synthesis template comprising an insertion or deletion of 10 or more nucleotides relative to the endogenous sequence of a target site on the nucleic acid molecule.

---

4. claims: 180-191

A prime editing guide RNA (pegRNA) for editing a nucleic acid molecule by prime editing, wherein the pegRNA comprises a spacer sequence, a gRNA core, and an extension arm

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

comprising a DNA synthesis template and a primer binding site (PBS), wherein the DNA synthesis template comprising three or more consecutive nucleotide mismatches relative to the endogenous sequence of a target site on the nucleic acid molecule, wherein the three or more consecutive nucleotide mismatches comprise (i) an insertion, deletion, or substitution of x nucleotides that corrects a mutation (e.g. a disease associated mutation) and (ii) an insertion, deletion, or substitution of y nucleotides directly adjacent to the x nucleotides, wherein the insertion, deletion, or substitution of y nucleotides is a silent mutation, wherein (x+y) is an integer no less than 3, wherein y is an integer no less than 1, and wherein inclusion of the silent mutation(s) increases the efficiency, reduces unintended indel frequency, and/or improves editing outcome purity by prime editing.

---

5. claims: 192-201

A prime editor comprising a fusion protein comprising (i) a nucleic acid programmable DNA binding protein (napDNAbp) and (ii) a DNA polymerase, wherein the napDNAbp is a Cas9 nickase (nCas9) comprising a R221 K amino acid substitution, a N39K amino acid substitution, and an amino acid substitution that inactivates HNH domain nuclease activity, or corresponding amino acid substitutions thereof, relative to a wild type Cas9 as set forth in SEQ ID NO: 2.

---

6. claims: 269-307

A method for editing a nucleic acid molecule by prime editing comprising: contacting a nucleic acid molecule with a prime editor, a pegRNA, and an inhibitor of p53, thereby installing one or more modifications to the nucleic acid molecule at a target site.

---

7. claims: 309, 310

A method for treat a disease in a subject in need thereof, the method comprising administering to the subject: (i) a prime editor and (ii) a pegRNA wherein the prime editor comprises a nucleic acid programmable DNA binding protein (napDNAbp) and a DNA polymerase, wherein the pegRNA comprises a spacer sequence, a gRNA core, and an extension arm comprising a DNA synthesis template and a primer binding site (PBS), wherein the spacer sequence comprises a region of complementarity to a target strand of a double stranded target DNA sequence in the subject, wherein the gRNA core associates with the napDNAbp, wherein the DNA synthesis template comprises a region of complementarity to the non-target strand of the double-stranded target DNA sequence and comprises three or more consecutive nucleotide

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

mismatches relative to the endogenous sequence of the double stranded target DNA sequence, wherein the three or more consecutive nucleotide mismatches comprise (i) an insertion, deletion, or substitution of x nucleotides that corrects a mutation (e.g. a disease associated mutation) and (ii) an insertion, deletion, or substitution of y nucleotides directly adjacent to the x nucleotides, wherein the insertion, deletion, or substitution of y nucleotides is a silent mutation, wherein (x+y) is an integer no less than 3, wherein y is an integer no less than 1, and wherein inclusion of the silent mutation(s) increases the efficiency, reduces unintended indel frequency, and/or improves editing outcome purity by prime editing, wherein the primer binding site comprises a region of complementarity to a non-target strand of the double-stranded target DNA sequence, wherein the prime editor and the pegRNA install the insertion, deletion, or substitution of x nucleotides in the double stranded target DNA, wherein installation insertion, deletion, or substitution of x nucleotides corrects one or more mutations in the double stranded target DNA associated with the disease, thereby treating the disease in the subject.

---

8. claims: 311(completely); 314-329(partially)

A fusion protein comprising a nucleic acid programmable DNA binding protein (napDNAbp) domain and a domain comprising an RNA-dependent DNA polymerase activity, wherein the fusion protein comprises an amino acid sequence of SEQ ID NO: 99, or an amino acid sequence have at least 80%, at least 85%, at least 90%, at least 95%, at least 96%, at least 97%, at least 98%, at least 99%, or at least 100% sequence identity with SEQ ID NO: 99.

---

9. claims: 312(completely); 314-329(partially)

A fusion protein comprising a nucleic acid programmable DNA binding protein (napDNAbp) domain and a domain comprising an RNA-dependent DNA polymerase activity, wherein the napDNAbp comprises an amino acid sequence of SEQ ID NO: 104, or an amino acid sequence have at least 80%, at least 85%, at least 90%, at least 95%, at least 96%, at least 97%, at least 98%, at least 99%, or at least 100% sequence identity with SEQ ID NO: 104.

---

10. claims: 313(completely); 314-329(partially)

A fusion protein comprising a nucleic acid programmable DNA binding protein (napDNAbp) domain and a domain comprising an RNA-dependent DNA polymerase activity, wherein the domain comprising an RNA-dependent DNA polymerase activity comprises an amino acid sequence of SEQ ID NO: 98, or an

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

amino acid sequence have at least 80%, at least 85%, at least 90%, at least 95%, at least 96%, at least 97%, at least 98%, at least 99%, or at least 100% sequence identity with SEQ ID NO: 98.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2022/012054

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2020191233 A1	24-09-2020	AU 2020240109 A1	30-09-2021
		AU 2020242032 A1	07-10-2021
		CA 3129988 A1	24-09-2020
		CA 3130488 A1	24-09-2020
		CN 113891936 A	04-01-2022
		CN 113891937 A	04-01-2022
		CN 114127285 A	01-03-2022
		DE 112020001306 T5	27-01-2022
		DE 112020001339 T5	13-01-2022
		DE 112020001342 T5	13-01-2022
		EP 3942040 A1	26-01-2022
		EP 3942041 A1	26-01-2022
		EP 3942042 A1	26-01-2022
		EP 3942043 A2	26-01-2022
		GB 2601617 A	08-06-2022
		GB 2601618 A	08-06-2022
		GB 2601619 A	08-06-2022
		JP 2022526908 A	27-05-2022
		JP 2022527740 A	06-06-2022
		KR 20210142210 A	24-11-2021
		KR 20210143230 A	26-11-2021
		SG 11202109679V A	28-10-2021
		SG 11202109882V A	28-10-2021
		WO 2020191153 A2	24-09-2020
		WO 2020191171 A1	24-09-2020
		WO 2020191233 A1	24-09-2020
		WO 2020191234 A1	24-09-2020
		WO 2020191239 A1	24-09-2020
		WO 2020191241 A1	24-09-2020
		WO 2020191242 A1	24-09-2020
		WO 2020191243 A1	24-09-2020
		WO 2020191245 A1	24-09-2020
		WO 2020191246 A1	24-09-2020
		WO 2020191248 A1	24-09-2020
		WO 2020191249 A1	24-09-2020
WO 2020180975 A1	10-09-2020	US 2022177877 A1	09-06-2022
		WO 2020180975 A1	10-09-2020
WO 2020160071 A1	06-08-2020	BR 112021014645 A2	11-01-2022
		CA 3126833 A1	06-08-2020
		CN 113396220 A	14-09-2021
		EP 3918070 A1	08-12-2021
		JP 2022518256 A	14-03-2022
		KR 20210121092 A	07-10-2021
		US 2022106596 A1	07-04-2022
		WO 2020160071 A1	06-08-2020

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ｃ１２Ｎ	*15/12 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/12		
Ｃ１２Ｎ	*15/55 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/55		
Ｃ１２Ｎ	*15/54 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/54		
Ｃ１２Ｎ	*15/867(2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/867	Ｚ	
Ｃ１２Ｎ	*5/10 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	5/10		
Ｃ０７Ｋ	*19/00 (2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	19/00		
Ａ６１Ｋ	*48/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	48/00		
Ａ６１Ｋ	*31/7088(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/7088		
Ａ６１Ｋ	*38/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	38/02		
Ｃ１２Ｎ	*9/10 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	9/10		
Ｃ１２Ｎ	*9/16 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	9/16	Ｚ	

(32)優先日　令和3年4月16日(2021.4.16)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/194,865
(32)優先日　令和3年5月28日(2021.5.28)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/194,913
(32)優先日　令和3年5月28日(2021.5.28)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/231,230
(32)優先日　令和3年8月9日(2021.8.9)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/255,897
(32)優先日　令和3年10月14日(2021.10.14)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

ハーバード カレッジ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２１３８， ケンブリッジ， クインシー ストリート １７
(71)出願人　522463370
ザ トラスティーズ オブ プリンストン ユニバーシティ
ＴＨＥ ＴＲＵＳＴＥＥＳ ＯＦ ＰＲＩＮＣＥＴＯＮ ＵＮＩＶＥＲＳＩＴＹ
アメリカ合衆国 ０８５４０－６０００ ニュー ジャージー州 プリンストン アレクサンダー ロード ６１９ スイート １０２
６１９ Ａｌｅｘａｎｄｅｒ Ｒｏａｄ，Ｓｕｉｔｅ １０２，Ｐｒｉｎｃｅｔｏｎ，ＮＪ ０８５４０－６０００（ＵＳ）
(71)出願人　506115514
ザ リージェンツ オブ ザ ユニバーシティ オブ カリフォルニア

The Regents of the University of California
アメリカ合衆国，カリフォルニア州 ９４６０７－５２００，オークランド，フランクリン ストリート １１１１，１２番 フロア
(74)代理人 110003971
弁理士法人葛和国際特許事務所
(72)発明者 リュウ，デイビッド，アール．
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２１４２、ケンブリッジ、メイン ストリート ４１５、ケア オブ ザ ブロード インスティテュート，インコーポレーテッド
(72)発明者 チェン，ピーター，ジェイ．
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２１４２、ケンブリッジ、メイン ストリート ４１５、ケア オブ ザ ブロード インスティテュート，インコーポレーテッド
(72)発明者 アダムソン，ブリタニー
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 ０８５４０、プリンストン、ロングビュー ドライブ ３８
(72)発明者 ハスマン，ジェフリー
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ９４６０７－５２００、オークランド、フランクリン ストリート １１１１、１２番 フロア、ケア オブ ザ リージェンツ オブ ザ ユニバーシティ オブ カリフォルニア

Ｆターム（参考） 4B065 AA90X AA90Y AB01 AC14 AC20 BA01 CA23 CA25 CA29 CA31 CA44
4C084 AA02 AA03 AA13 BA02 MA02 NA14
4C086 AA01 AA02 EA16 MA02 MA03 MA05 NA14
4H045 AA10 AA30 BA41 CA01 CA11 DA89 EA20 FA74

【要約の続き】
修飾されたプライム編集因子融合タンパク質による、改良された編集効率及び/又は低減されたインデル形成を伴うプライム編集のための組成物及び方法を提供する。本開示は更に、本開示の組成物及びポリヌクレオチドを含むベクター、細胞及びキットを提供する。